



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 2 DECEMBRE 2020

*ozanimod*  
ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule  
ZEPOSIA 0,92 mg, gélule

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la SEP-RR, en l'état actuel des données.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La sclérose en plaque récurrente-rémittente (SEP-RR) est caractérisée par une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab

(OCREVUS) peut être utilisé. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (récurrente rémittente (RR) ou secondairement progressive (SP)) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1<sup>ère</sup> intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

A noter que bien qu'ozanimod et fingolimod n'aient pas fait l'objet d'une comparaison directe, ils ont un même profil pharmacologique.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique peut être préconisé conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1<sup>ère</sup> ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisantes compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. Par ailleurs, la Commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

### **Place du médicament**

ZEPOSIA (ozanimod) est une option de traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente.

Sa supériorité a été démontrée versus l'interféron, INF  $\beta$ -1a (AVONEX, 30  $\mu$ g par voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée. Toutefois, on ne dispose pas de données démontrant un effet sur la réduction de la progression du handicap.

Son profil de tolérance à court terme (recul médian de 50 mois et maximal de 71 mois) semble acceptable mais il existe des incertitudes sur sa tolérance à long terme compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.

On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces derniers.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de ZEPOSIA (ozanimod) 1 mg par rapport à l'interféron, INF <math>\beta</math>-1a (30 <math>\mu</math>g par voie intramusculaire (IM), une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée, (TAP, critère de jugement principal), avec une réduction absolue de : <ul style="list-style-type: none"> <li>o 37,7 % (IC95 % = [23,2-49,4], p &lt; 0,0001 dans l'étude RADIANCE B d'une durée de 24 mois et,</li> <li>o 48,3 % (IC95 % = [33,7-59,5], p &lt; 0,0001) ; dans l'étude SUNBEAM d'une durée de 12 mois.</li> </ul> </li> </ul> <p>mais tenant compte de l'absence de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois ou à 6 mois versus l'interféron (3ème critère de jugement hiérarchisé dans ces 2 études), considéré comme le critère le plus pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient,</li> <li>- données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients,</li> <li>- comparaison directe aux alternatives disponibles (dont certaines sont plus optimales que l'interféron <math>\beta</math>-1a (30 <math>\mu</math>g par voie IM, une fois par semaine), comparateur de l'étude) alors qu'elle était réalisable (hormis OCREVUS dont le développement était concomitant) et des résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permettent pas de faire une mise en perspective sans biais du positionnement dans la stratégie thérapeutique des différents comparateurs,</li> <li>- données sur la tolérance à long terme (recul médian de 50 mois et maximal limité à 71 mois) induisant des incertitudes en particulier compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que ZEPOSIA (ozanimod) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.</p>
ISP	ZEPOSIA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZEPOSIA (ozanimod) est une option de traitement de 1ère intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente.</p> <p>Sa supériorité a été démontrée versus l'interféron, INF <math>\beta</math>-1a (AVONEX, 30 <math>\mu</math>g par voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée. Toutefois, on ne dispose pas de données démontrant un effet sur la réduction de la progression du handicap.</p> <p>Son profil de tolérance à court terme (recul médian de 50 mois et maximal de 71 mois) semble acceptable mais il existe des incertitudes sur sa tolérance à long terme compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.</p> <p>On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces derniers.</p> <p>Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.</p>
Population cible	Au total, la population cible de ZEPOSIA (ozanimod) est estimée à 30 862 patients.
Recommandations	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Compte tenu des incertitudes notamment sur la tolérance à long terme de ce médicament, la Commission souhaite être destinataire des résultats de</p>

**l'analyse finale de l'étude d'extension DAYBREAK ainsi que des résultats de l'étude PASS ORION. Elle encourage le laboratoire à réaliser l'étude PASS ORION en collaboration avec l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaque (OFSEP).**

**Sur la base de ces résultats attendus en 2023, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.**

## 01 CONTEXTE

---

Le laboratoire CELGENE sollicite l'inscription des spécialités ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg et ZEPOSIA 0,92 mg (ozanimod), gélules, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints **d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR)** telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

ZEPOSIA (ozanimod) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 20 mai 2020.

L'ozanimod, est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P-r)<sup>1</sup>, tout comme le fingolimod (GILENYA)<sup>2</sup> et le siponimod (MAYZENT)<sup>3</sup>. Cette action modulatrice entraînerait une internalisation des récepteurs à la S1P des lymphocytes, provoquant la séquestration réversible de ces derniers dans les tissus lymphoïdes. Le mécanisme par lequel l'ozanimod exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas connu, mais pourrait comprendre la réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central. Sélectif des sous-types S1P<sub>1-r</sub>/S1P<sub>5-r</sub>, et présentant une faible activité sur les S1P<sub>2-r</sub>/S1P<sub>3-r</sub>/S1P<sub>4-r</sub>, l'ozanimod, par son schéma d'escalade de dose et en évitant l'engagement des récepteurs S1P<sub>3-r</sub> présents sur les cellules musculaires lisses vasculaires, occasionnerait un risque réduit d'anomalies de la conduction cardiaque. L'activation des sous-types S1P<sub>1-r</sub> et S1P<sub>5-r</sub> exprimés dans le SNC pourrait également permettre la mise en place de mécanismes neuroprotecteurs significatifs.

ZEPOSIA (ozanimod) s'administre quotidiennement, par voie orale, avec une période de titration de 7 jours.

## 02 INDICATION

---

**« ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. »**

## 03 POSOLOGIE

---

**Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP).**

### Posologie

La dose recommandée est de 0,92 mg d'ozanimod une fois par jour.

Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

**Le schéma d'escalade de dose initiale** d'ozanimod du jour 1 au jour 7 est obligatoire et il est présenté dans le tableau 1 ci-dessous. Après l'augmentation de la dose sur 7 jours, la dose d'entretien est de 0,92 mg une fois par jour à partir du jour 8.

---

<sup>1</sup> Bordet R, Camu W et al. Mechanism of action of s1p receptor modulators in multiple sclerosis: The double requirement. Rev Neurol (Paris), 2020 ; 176 :100-12.

<sup>2</sup> GILENYA (fingolimod) est indiqué dans la SEP- RR, cf RCP de la spécialité pour l'indication complète.

<sup>3</sup> MAYZENT (siponimod) est indiqué dans la SEP-SP, cf RCP de la spécialité pour l'indication complète. La Commission de la Transparence lui a octroyé un SMR insuffisant dans son avis du 22 juillet 2020.

**Tableau 1 : Schéma d'escalade de dose**

Jours 1 à 4	0,23 mg une fois par jour
Jours 5 à 7	0,46 mg une fois par jour
À partir du jour 8	0,92 mg une fois par jour

#### Ré-initiation du traitement après une interruption

Le même schéma d'escalade de dose présenté dans le tableau 1 est recommandé en cas d'interruption du traitement pendant :

- 1 jour ou plus au cours des 14 premiers jours de traitement ;
- plus de 7 jours consécutifs entre le jour 15 et le jour 28 de traitement ;
- plus de 14 jours consécutifs après le jour 28 de traitement.

En cas d'interruption du traitement d'une durée plus courte que celles indiquées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi avec la prochaine dose planifiée.

## 04 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central qui est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Sa prévalence est estimée à environ 96 000 cas en France<sup>4</sup> et son diagnostic repose sur une combinaison de critères cliniques et radiologiques (critères révisés de Mc Donald de 2017)<sup>5,6</sup>. L'évolution générale et le pronostic des SEP sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Toutefois plusieurs formes de la maladie peuvent être définies : les SEP rémittentes récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP). Le terme SEP-récurrente (SEP-R) regroupe les patients ayant eu un seul événement démyélinisant avec mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale à l'IRM, les SEP-RR et les SEP-SP avec poussées et exclut les SEP-PP. On distingue les formes actives des formes très actives conformément au RCP des médicaments disponibles.

Les SEP-RR sont caractérisées par une activité inflammatoire importante définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine<sup>7</sup>. Environ 50 à 60% des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1<sup>er</sup> événement neurologique<sup>8</sup>. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme<sup>9,10</sup>. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé. Le choix parmi ces traitements doit se faire en

<sup>4</sup> CNAMTS. Effectif, prévalence et caractéristiques des personnes prises en charge en ALD par type d'affection et modalité d'ALD pour le régime général en 2017.

<sup>5</sup> Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69: 292-302.

<sup>6</sup> Thompson, A.J., Banwell BL et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018 : 17;162-73.

<sup>7</sup> HAS. Guide affection de longue durée – sclérose en plaques. Septembre 2006

<sup>8</sup> Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 1502-17.

<sup>9</sup> American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

<sup>10</sup> Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 215-37.

fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandé<sup>9,10</sup>. Le score modifié de Rio<sup>11</sup> est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1<sup>ère</sup> intention. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne<sup>12</sup>,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (RR ou SP) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1<sup>ère</sup> intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1<sup>ère</sup> ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisante compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. Par ailleurs, la Commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

**Au total, dans les SEP rémittentes récurrentes actives, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles. Néanmoins, en raison du profil de tolérance de ces alternatives dont l'utilisation au long cours est parfois limitée, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements mieux tolérés et ayant démontré une réduction de l'inflammation et du handicap.**

---

<sup>11</sup> Sormani MP et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605-12

<sup>12</sup> Depuis la dernière évaluation de LEMTRADA par la Commission en 2018, son AMM a été restreinte au traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP, ou
- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Ce nouveau libellé d'AMM n'a pas encore été évalué par la Commission.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZEPOSIA (ozanimod) sont les thérapeutiques utilisées chez les adultes dans le traitement des formes actives de SEP-RR.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Interférons</b>					
<b>AVONEX</b> (interféron-β1a) <i>Biogen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SEP-RR ;</li> <li>- Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant<sup>13</sup>, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Le traitement doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.</li> </ul>	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
<b>BETAFERON</b> (interféron-β1b) <i>Bayer Santé</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ;</li> <li>- Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant<sup>13</sup>, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.</li> </ul>	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
<b>EXTAVIA</b> (interféron-β1b) <i>Novartis Pharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SEP RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années ;</li> <li>- Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant<sup>13</sup>, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles</li> </ul>	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui

<sup>13</sup> Les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant eu un seul événement démyélinisant.

	ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.				
<b>REBIF</b> (interféron-β1a) <i>Merck Serono</i>	SEP-RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes ; - des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant <sup>13</sup> accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (REBIF44 µg et REBIF 8,8 µg / 22 µg uniquement) son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints SEP-SP évoluant sans poussées associées.	Dernier RI : 11 janvier 2017	Important	Sans objet	Oui
<b>PLEGRIDY</b> (interféron-β 1a pégylé) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription: 15 avril 2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
<b>Autres principes actifs</b>					
<b>COPAXONE</b> (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	SEP-RR	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
<b>OCREVUS</b> (ocrelizumab) <i>Roche</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 30 mai 2018	Important	ASMR III <i>versus</i> interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.	Oui
<b>AUBAGIO</b> (tétriflunomide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Dernier RI : 2 octobre 2019	Important	Important	Oui
<b>TECFIDERA</b> (diméthyl fumarate) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription : 7 mai 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui
<b>LEMTRADA</b> (alemtuzumab) <i>Genzyme</i>	SEP-RR	Réévaluation : 3 octobre 2018	Modéré dans les formes très actives de SEP-RR malgré un traitement complet et bien conduit de 1ère ligne ou	ASMR V dans la stratégie thérapeutique des SEP-RR très actives malgré un traitement complet et bien conduit de 1 <sup>ère</sup> ligne ou de 2 <sup>ème</sup> ligne, prenant en compte : - les données initiales démontrant la supériorité de LEMTRADA <i>versus</i> interféron β-1a dans les SEP RR peu actives ; - les analyses post-hoc issues des études pivots dans les SEP-RR très actives ;	Oui

			de 2 <sup>ème</sup> ligne, Insuffisant dans les autres formes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée dans les formes sévères de SEP-RR telle que définies par la Commission ;</li> <li>- l'absence de données de comparaison directe versus les comparateurs cliniquement pertinents de l'alemtuzumab dans la SEP RR très active alors que ces comparaisons étaient réalisables ;</li> <li>- les données observationnelles et de comparaison indirecte qui suggèrent l'absence de différence versus les comparateurs cliniquement pertinents en termes de taux annualisé de poussées et/ou de progression du handicap ;</li> <li>- et le profil de tolérance défavorable de l'alemtuzumab notamment marqué par des risques fréquents d'affections auto-immunes graves et d'infections sévères</li> </ul>	
<b>GILENYA</b> (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i>	<p>En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR pour les groupes de patients adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP,</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.</li> </ul>	Réévaluation : 3 octobre 2018	Important	<p>ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron <math>\beta</math>-1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ;</li> <li>- l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ;</li> <li>- les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ;</li> <li>- et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque.</li> </ul>	Oui
<b>TYSABRI</b> (natalizumab) <i>Biogen</i>		Réévaluation : 3 octobre 2018	Important	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude) ;</li> </ul>	Oui

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ;</li> <li>- les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ;</li> <li>- et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes.</li> </ul>	
<b>MAVENCLAD</b> (cladribine) <i>Merck Serono</i>	« MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). »	Réévaluation : 27 mai 2020	Faible	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement <i>versus</i> placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison <i>versus</i> traitement actif était réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),</li> <li>- la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement,</li> <li>- les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM,</li> <li>- et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM,</li> </ul> la Commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.	Non

\*ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; CT : Commission de la Transparence ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; RI : renouvellement d'inscription ; SEP : Sclérose en plaques ; SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente rémittente ; SMR : Service Médical Rendu

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge repose également sur :

- les soins de supports et les traitements de la douleur en particulier ;
- la rééducation ;
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère) ;
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens ;
- et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

Ces comparateurs non médicamenteux étant utilisés en association avec les traitements médicamenteux, ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de ZEPOSIA (ozanimod) sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Ces données sont celles transmises par l'industriel.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Non applicable
Allemagne	En cours	Non applicable
Pays-Bas	En cours	Non applicable
Belgique	En cours	Non applicable
Espagne	En cours	Non applicable
Italie	En cours	Non applicable

Aux Etats-Unis, la spécialité ZEPOSIA 0,23 mg et 0,46 mg et 0,92 mg, gélule (ozanimod) dispose d'une AMM.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ZEPOSIA (ozanimod) repose sur 2 études cliniques et une étude d'extension, ainsi qu'une méta-analyse réalisées principalement chez des patients ayant une SEP-RR.

Les 2 études de phase III, étaient des études de supériorité, multicentrique, randomisées, en double-aveugle, en groupes parallèles comparative versus interféron (INF  $\beta$ -1a, AVONEX, 30  $\mu$ g par voie IM, une fois par semaine) dont l'objectif principal était la réduction du taux annualisé de poussées à la fin de l'étude chez les patients ayant principalement un diagnostic de SEP-RR :

- étude RADIANCE B<sup>14</sup>, NCT02047734, d'une durée de 24 mois réalisée chez 1320 patients. Cette étude a fait l'objet d'une publication<sup>15</sup>.
- étude SUNBEAM, d'une durée de 12 mois réalisée chez 1 346 patients. Cette étude a fait l'objet d'une publication<sup>16</sup>.

L'étude d'extension, DAYBREAK, pouvait inclure l'ensemble des patients inclus au cours du développement d'ozanimod : RPC01-1001 (phase I), RADIANCE A (phase II), RADIANCE B et SUNBEAM. Cette étude est toujours en cours. Les données présentées sont celles du rapport intermédiaire en date de décembre 2019.

La méta-analyse en réseau de comparaison indirecte a inclus des études ayant pour objectif de comparer les différents médicaments indiqués dans la SEP-RR sur des critères d'efficacité (notamment taux de poussées annuelles, progression du handicap) ou de tolérance. Les études devaient être randomisées et inclure au moins l'un des critères d'intérêt. Cette méta-analyse non publiée a été réalisée par Celgene et a inclus 47 études principalement chez des patients avec une SEP-RR.

Par ailleurs, une analyse post-hoc portant sur la population de patients atteints de SEP-RR « très active » dans les études RADIANCE B et SUNBEAM réalisée à la demande de l'EMA, a été fournie par le laboratoire. Considérant le caractère exploratoire de cette analyse dans un sous-groupe, cette étude ne sera pas décrite.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude RADIANCE B, phase III versus interféron $\beta$ -1a dans la SEP-RR

Dans sa construction initiale, il s'agit d'une étude de phase II/III comprenant une étude RADIANCE A de phase II et une étude RADIANCE B de phase III. Les patients inclus dans l'étude de phase II (partie A) ne pouvaient pas être inclus dans l'étude de phase III (partie B). Seule l'étude de phase III est présentée.

Référence	RPC01-201B - RADIANCE B <sup>15</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02047734
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'ozanimod par rapport à INF $\beta$ -1a (AVONEX) en termes de réduction du taux annualisé de poussées à la fin du mois 24 (M24) chez les patients ayant une SEP-RR.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> INF $\beta$ -1a (AVONEX) sur 24 mois. Stratifiée selon le score « Expanded Disability Status Scale » <sup>17</sup> (EDSS), à l'inclusion ( $\leq 3,5$ ; $> 3,5$ ) et le pays.
Date et durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 24 mois. Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 3 décembre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12 mai 2017 Étude conduite dans 150 centres, dans 21 pays (pas de centre en France)

<sup>14</sup> A noter que l'étude RADIANCE comprenait également une 1<sup>ère</sup> partie, RADIANCE A, correspondant à une phase II réalisée versus placebo sur 24 semaines sans que les patients de RADIANCE A puisse être inclus dans l'étude de RADIANCE B. Les données de RADIANCE A sont incluses dans l'étude d'extension à long terme DAYBREAK.

<sup>15</sup> Cohen JA, Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 ; 18:1021-33.

<sup>16</sup> Comi G, Kappos L et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM) : a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019 ; 18:1009-20.

<sup>17</sup> Le score EDSS est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<p><u>Les principaux critères d'inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 18 à 55 ans ;</li> <li>- Atteints d'une SEP selon les critères diagnostiques de McDonald<sup>5</sup> 2010 ;</li> <li>- SEP évoluant par poussées avec des antécédents de lésions IRM cohérentes avec la maladie ;</li> <li>- Score EDSS entre 0 et 5,0 à l'inclusion ;</li> <li>- Maladie active selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>o ≥ 1 poussée documentée au cours des 12 mois précédant la phase d'éligibilité ;</li> <li>OU</li> <li>o ≥ 1 poussée documentée au cours des 24 mois précédant la phase d'éligibilité ET ≥ 1 lésion Gd+ au cours des 12 mois précédant la randomisation ;</li> </ul> </li> <li>- Maladie stable (absence de poussée), sans traitement systémique par corticostéroïde ou par hormone corticotrope (ACTH), dans les 30 jours précédant la phase d'éligibilité et jusqu'à la randomisation ;</li> <li>- Test positif aux anticorps anti-VZV (virus varicelle-zona) ou vaccination complète au moins 30 jours avant la randomisation.</li> </ul>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<p><u>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints d'une SEP-PP lors de la phase d'éligibilité ;</li> <li>- Durée de la maladie &gt; 15 ans chez les patients ayant un score EDSS ≤ 2,0 ;</li> <li>- Contre-indication à l'IRM ou à un produit de contraste à base de gadolinium telle qu'une allergie au gadolinium, insuffisance rénale, claustrophobie, taille incompatible avec le scanner, pacemaker, implants cochléaires ou clip vasculaire intracrânien ;</li> <li>- Incompatibilité avec l'INF-β (arrêt antérieur en raison d'une intolérance, anomalie de la fonction hépatique ou autres toxicités) ;</li> <li>- Anomalies cardiaques spécifiques, incluant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Les événements récents datant de moins de 6 mois : infarctus du myocarde, angor instable, accident vasculaire cérébral (AVC), accident ischémique transitoire (AIT), décompensation d'une insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation, insuffisance cardiaque de classe III ou IV, maladie sinusale ou apnée du sommeil sévère non traitée) ;</li> <li>o Intervalle QTcF prolongé (&gt; 450 ms chez les hommes, &gt; 470 ms chez les femmes), ou risque additionnel de prolongation de l'intervalle QT (hypokaliémie, hypomagnésémie, syndrome de QT prolongé congénital, traitement concomitant susceptible d'induire une prolongation de l'intervalle QT) ;</li> <li>o Patients ayant d'autres pathologies cardiaques non adaptées à l'étude, à la discrétion du cardiologue ;</li> <li>o Autres anomalies cliniques de la conduction ;</li> </ul> </li> <li>- Fréquence cardiaque au repos &lt; 55 battements par minute (bpm) lors de la phase d'éligibilité ;</li> <li>- Diabète de type 1, diabète de type 2 non-contrôlé avec un taux d'HBA1c &gt; 7% ou diabète associé à une comorbidité significative telle qu'une néphropathie ou une rétinopathie ;</li> <li>- Antécédent d'uvéïte ;</li> <li>- Infection bactérienne, fongique ou virale connue, ou épisode d'infection majeure ayant nécessité une hospitalisation ou l'administration d'antibiotiques par voie IV dans les 30 jours précédant la phase d'éligibilité ou l'administration d'antibiotique par voie orale dans les 14 jours précédant la phase d'éligibilité.</li> <li>- Infection chronique par le virus de l'hépatite A, B ou C, VIH, syphilis, tuberculose.</li> <li>- Antécédent de cancer y compris tumeur solide ou hématologique.</li> <li>- Antécédent de tentative de suicide ou signe majeur de dépression.</li> <li>- Traitement antérieur par alemtuzumab, antiCD4, cladribine, rituximab, ocrelizumab, cyclophosphamide, mitoxantrone, irradiation corporelle totale azathioprine, greffe de moelle osseuse</li> <li>- Les traitements par immunoglobuline IV, plasmaphérèse les 3 mois précédant la randomisation ;</li> <li>- Les traitements immunosupresseurs (azathioprine, cyclosporine, methotrexate, mycophenolate) dans les 6 mois précédants la randomisation.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement par corticoïde systémique dans les 30 jours précédant la randomisation.</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	<p>Survenue d'un des événements d'intérêt particulier suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALAT ou ASAT &gt; 5 fois la normale ;</li> <li>- Diagnostic d'une œdème maculaire nouveau ou qui s'est aggravé depuis l'inclusion ;</li> <li>- Fraction d'éjection ventriculaire &lt; 50 % des valeurs attendues.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le médecin investigateur était responsable du monitoring cardiaque lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose à J1 qui incluait l'évaluation des signes vitaux avant l'administration du traitement, puis toutes les heures pendant les 6 premières heures suivant l'administration du traitement, et un ECG avant et 6 heures après l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir, après une période de titration de 7 jours, et pendant une durée totale de 24 mois :</p> <p><u>Groupe ozanimod 0,5 mg (posologie plus faible que celle retenue par l'AMM):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5 mg d'ozanimod HCl, gélule, par voie orale, quotidiennement</li> <li>- Injection intramusculaire hebdomadaire de placebo</li> </ul> <p><u>Groupe ozanimod 1 mg (posologie retenue par l'AMM<sup>18</sup>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 mg d'ozanimod HCl, gélule, par voie orale, quotidiennement</li> <li>- Injection intramusculaire hebdomadaire de placebo</li> </ul> <p><u>Groupe INF β-1a :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 µg, par voie intramusculaire hebdomadaire.</li> <li>- une gélule de placebo par voie orale, quotidiennement</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les traitements symptomatiques de la SEP (spasticité, incontinence, douleur, fatigue et dépression) n'étaient pas restreints. Les investigateurs supervisaient ces traitements afin de s'assurer de leur stabilité au cours de l'étude. Les patients nécessitaient d'être sous une posologie stable depuis 3 mois avant la phase d'éligibilité.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Taux annualisé de poussées (TAP) à la fin du 24<sup>ème</sup> mois (M24) évalué en utilisant un modèle de régression de Poisson dans la population ITT.</b>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 évalué par IRM ;</li> <li>2. Nombre de lésions Gd+ à M24 évalué par IRM ;</li> <li>3. Progression du handicap définie par une augmentation du score EDSS ≥ 1 point confirmée à 3 et à 6 mois sur la base des données combinées de RADIANCE B et SUNBEAM.</li> </ol> <p><u>Autres critères de jugement secondaires, exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients sans lésions Gd+ à M24 ;</li> <li>- Pourcentage de patients sans lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 ;</li> </ul>

<sup>18</sup> 1 mg de chlorhydrate d'ozanimod équivaut à 0,92 mg d'ozanimod. La posologie administrée dans l'étude est donc la même que celle retenue dans l'AMM.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du pourcentage du volume cérébral normalisé (atrophie) à M24 par rapport à l'inclusion évalué par IRM ;</li> <li>- Variation du score composite fonctionnel MSFC<sup>19</sup> à M24 par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Variation du score MSQOL-54<sup>20</sup> à M24 par rapport à l'inclusion.</li> <li>- Variations évaluées par IRM par rapport à l'inclusion des éléments suivants ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre et volume des lésions en T1 Gd+ ;</li> <li>• Volumes des lésions en T2 ;</li> <li>• Nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies ;</li> <li>• Volumes des lésions hypodenses en T1 ;</li> <li>• Nombre de nouvelles lésions hypodenses en T1 ;</li> <li>• Atrophie cérébrale.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>En utilisant un modèle de régression de Poisson et afin de mettre en évidence une différence d'au moins 37 % du TAP entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle<sup>21</sup> étant de 0,3 et celle dans le groupe traité<sup>22</sup> de 0,19, avec une variation extra-poissonienne<sup>23</sup> (<math>\sigma^2 = 1,3</math>) avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 2,5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 999 (soit 333 par groupe).</p> <p>Afin de tenir compte de possibles arrêts prématurés estimé à 17%, le nombre de patients nécessaire a été évalué à 1 200 patients (soit 400 par groupe).</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> Le critère de jugement principal et les critères secondaires hiérarchisés ont été analysés avec un modèle de régression de Poisson dans la population ITT.</p> <p>Pour le critère de jugement principal (taux annuel de poussée, TAP) les tests statistiques ont été réalisées avec un risque <math>\alpha = 0,025</math> pour les comparaisons entre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ozanimod 0,5 mg et le groupe INF <math>\beta</math>-1a.</li> <li>- ozanimod 1 mg et le groupe INF <math>\beta</math>-1a.</li> </ul> <p>Deux analyses de sensibilité ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- même méthode d'analyse que l'analyse principale, tout en incluant les poussées confirmées et les non confirmées ;</li> <li>- analyse avec un modèle de régression binomiale négative, en utilisant les mêmes covariables et « variables de décalage » que dans l'analyse principale. Ce modèle a été réalisé 2 fois : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en incluant seulement les poussées confirmées ;</li> <li>- en incluant les poussées confirmées et les non confirmées.</li> <li>- Les courbes de Kaplan-Meier de la différence de délai jusqu'à la première poussée confirmée ont été réalisées.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Analyse des critères de jugements secondaires hiérarchisés :</u></p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque <math>\alpha</math>, une analyse séquentielle hiérarchisée a été utilisée pour trois principaux critères de jugement secondaires. Le groupe ozanimod 1 mg était testé avant le groupe ozanimod 0,5 mg.</p>

<sup>19</sup> « *Multiple Sclerosis Functional Composite* » est un critère composite comprenant 3 scores cliniques (résultats aux tests exprimés en Z score) :

- le test de marche sur 25 pieds (*timed 25-foot walk test*) évalue la motricité et la coordination des membres inférieurs ;
- le test des 9 trous (*9-hole Peg Test*) évalue la motricité et la coordination des membres supérieurs ;
- et le PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) évalue la cognition.

<sup>20</sup> « *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* » est une mesure multidimensionnelle de la qualité de vie liée à la santé combinant à la fois un questionnaire générique et des items spécifiques de la SEP. Le questionnaire est complété par le patient ou l'infirmière pour les patients ayant des troubles de la vision ou des membres supérieurs.

<sup>21</sup> Mikol DD, Barkhof F et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008 ; 7:903-14.

<sup>22</sup> Nicholas R, Straube S et al., Trends in annualized relapse rates in relapsing-remitting multiple sclerosis and consequences for clinical trial design. *Mult Scler*, 2011 ; 17:1211-7.

<sup>23</sup> Polman CH, Reingold SC et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011 ; 69:292-302.

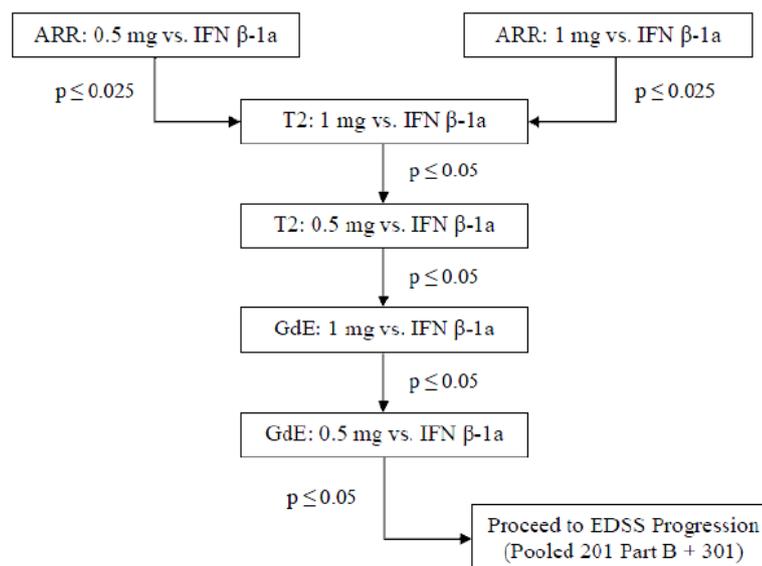
Si le résultat était significatif sur le critère de jugement principal au seuil de 0,025 pour les deux doses, la première comparaison sur le premier critère de jugement secondaire était effectuée entre le groupe ozanimod 1 mg *versus* INF β-1a. Si ce résultat était significatif, le même critère de jugement était analysé entre le groupe ozanimod 0,5 mg *versus* INF β-1a (cf Figure 1).

Si seul un des dosages remplissait les conditions du critère de jugement principal, la hiérarchisation pour les critères de jugement secondaire n'était réalisée que pour ce dosage, avec un seuil de significativité de 0,025% pour les critères de jugement secondaires.

Cette procédure était appliquée à l'ensemble des critères de jugement secondaire hiérarchisés, jusqu'à échec de démonstration de significativité au seuil de 0,025. A partir de ce point, tous les critères de jugement étaient considérés comme exploratoires.

Les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, étaient le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies et le nombre de lésions Gd+, tout 2 évalués par IRM à 24 mois. L'imagerie obtenue par examen IRM était évaluée en centralisée et en aveugle.

Le troisième critère de jugement secondaire, le délai jusqu'à la progression du handicap définie par une augmentation du score EDSS confirmée à 3 mois et à 6 mois, reposait sur les données de RADIANCE B combinées avec celles de SUNBEAM.



**Figure 1: Schéma de la hiérarchisation des critères de jugement**

Population d'analyse

- **Population en intention de traiter (ITT)** : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement. L'analyse principale a été réalisée dans cette population.
- **Population *per protocol* (PP)** : définie par l'ensemble des patients de la population ITT avec une bonne observance et sans déviation majeure au protocole.
- **Population de tolérance** : définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement. Tous les patients de la population de tolérance ont été analysés sur la base de la dose d'ozanimod la plus élevée réellement reçue (jusqu'à 1 mg).

## Résultats :

### Effectifs

Au total, 1 320 patients ont été randomisés dans l'étude (cf. Figure 2). Un total de 7 patients n'a pas reçu le traitement prévu. La population ITT était donc de 1313 patients dont :

- 441 patients dans le groupe INF  $\beta$ -1a ;
- 439 patients dans le groupe ozanimod 0,5 mg (plus faible que la posologie de l'AMM) ;
- 433 patients dans le groupe ozanimod 1 mg (posologie de l'AMM<sup>18</sup>)

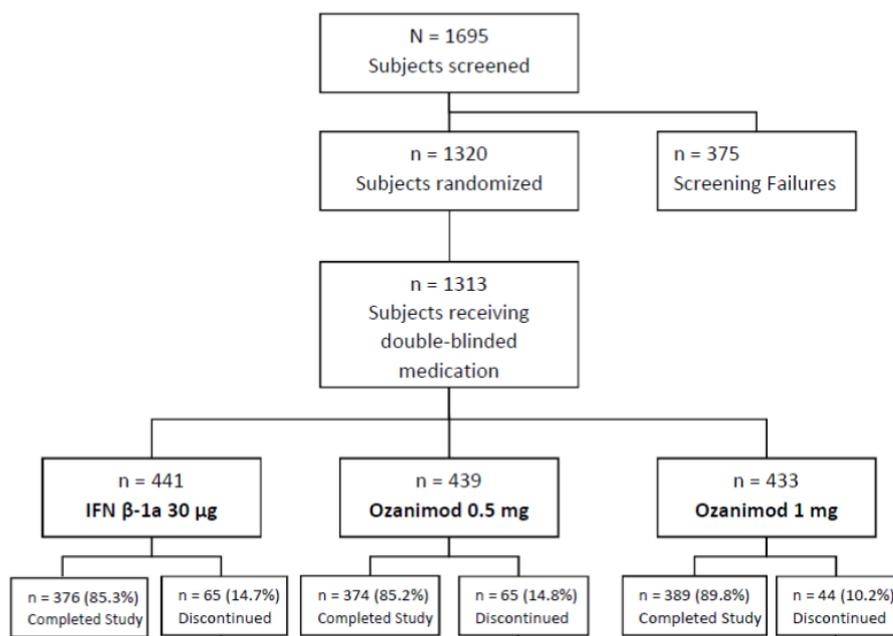


Figure 2 : Répartition des patients dans les 3 groupes de traitement de l'étude RADIANCE B

Au total, 175/ 1 313 patients (13,3 %) ont arrêté le traitement en cours d'étude.

Les principaux motifs d'arrêts de traitement sont présentés dans le Tableau 1 ci-après. Les patients qui ont arrêté le traitement devaient avoir une visite de suivi 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

Tableau 1 : Principaux motifs d'arrêts de traitement dans la population ITT dans l'étude RADIANCE B

n (%)	ozanimod 1 mg N = 433	ozanimod 0,5 mg N = 439	INF $\beta$ -1a N = 441
Événement indésirable	13 (3,0)	13 (3,0)	18 (4,1)
Manque d'efficacité	1 (0,2)	5 (1,1)	4 (0,9)
Déviations au protocole	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,7)
Perdus de vue	0	4 (0,9)	1 (0,2)
Décès	0	1 (0,2)	0
Retrait volontaire du consentement du patient	19 (4,4)	31 (7,1)	30 (6,8)
Décision du médecin	5 (1,2)	6 (1,4)	7 (1,6)
Autres	6 (1,4)	4 (0,9)	2 (0,5)

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 2.

Les patients étaient âgés en moyenne de 35,5 ( $\pm$  8,9) ans et 67,2 % (882/1313) étaient des femmes. Le diagnostic de la SEP avait eu lieu en moyenne 3,70 ans ( $\pm$  4,7) avant l'inclusion dans l'étude.

La plupart des patients (98,2 % ; 1 289/ 1 313) avaient un diagnostic de SEP récurrente-rémittente. Le score EDSS<sup>17</sup> (Expanded Disability Status Scale) était  $\leq$  3,5 pour 84,6 % (1 111/ 1 311) patients et EDSS > 3,5 pour 15,4 % (202/ 1 313) patients.

Au total, 1 213 patients (92,4 %) avaient reçu un traitement antérieur pour la SEP. Les traitements les plus fréquemment administrés étaient les corticostéroïdes pour 90,2 % des patients (1 184/1 313), l'acétate de glatiramère pour 11,6 % des patients (152/ 1 313), les interféron-β1a pour 9,9 % des patients (130/ 1 313) et les interféron-β1b pour 9,7 % des patients (128/ 1 313).

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude RADIANCE B (population ITT)**

	Groupe ozanimod 1 mg (N = 443)	Groupe ozanimod 0,5 mg (N = 439)	Groupe INF β-1a (N = 441)	Total (N = 1313)
<b>Age, ans</b>				
Moyenne (écart-type)	36,0 (8,8)	35,4 (8,8)	35,1 (9,0)	35,5 (8,9)
Médiane	36,0	35,0	35,0	35,0
<b>Sexe</b>				
Femmes (%)	291 (67,2)	287 (65,4)	304 (68,9)	882 (67,2)
Hommes (%)	152 (32,8)	152 (34,6)	137 (31,1)	441 (32,8)
<b>Diagnostic</b>				
Age au début des symptômes, moyenne (écart-type)	29,2 (8,7)	29,3 (8,4)	28,9 (8,6)	29,1 (8,56)
Age au diagnostic, moyenne (écart-type)	32,1 (8,9)	32,0 (8,6)	31,6 (8,8)	31,9 (8,78)
<b>Ancienneté du diagnostic</b>				
Nombre d'années moyennes depuis le diagnostic, années (écart-type)	3,97 (5,17)	3,50 (4,21)	3,63 (4,61)	3,70 (4,679)
0 - < 1 ans, n (%)	181 (41,8)	187 (42,6)	182 (41,3)	550 (41,9)
1 - < 2 ans, n (%)	35 (8,1)	47 (10,7)	55 (12,5)	137 (10,4)
2 - < 5 ans, n (%)	101 (23,3)	88 (20,0)	90 (20,4)	279 (21,2)
5 - < 10 ans, n (%)	68 (15,7)	76 (17,3)	71 (16,1)	215 (16,4)
10 - < 15 ans, n (%)	25 (5,8)	33 (7,5)	25 (5,7)	83 (6,3)
≥15 ans, n (%)	23 (5,3)	8 (1,8)	18 (4,1)	49 (3,7)
<b>Type de SEP</b>				
SEP récurrente-rémittente, n (%)	425 (98,2)	432 (98,4)	432 (98,0)	1 289 (98,2)
SEP secondairement progressive, n (%)	0	0	1 (0,2)	1 (0,1)
SEP récurrente-progressive, n (%)	8 (1,8)	7 (1,6)	8 (1,8)	23 (1,8)
<b>Score EDSS</b>				
Score moyen (écart-type)	2,55 (1,15)	2,48 (1,17)	2,49 (1,16)	2,51 (1,156)
EDSS ≤ 3,5, n (%)	366 (84,5)	368 (83,8)	377 (85,5)	1 111 (84,6)
EDSS > 3,5, n (%)	67 (15,5)	71 (16,2)	64 (14,5)	202 (15,4)
<b>Nombre de poussées au cours des XX derniers mois avant la phase d'éligibilité</b>				
Moyenne sur les 12 derniers mois (écart-type)	1,3 (0,56)	1,4 (0,64)	1,3 (0,58)	1,3 (0,60)
Moyenne sur les 24 derniers mois (écart-type)	1,7 (0,82)	1,8 (0,90)	1,8 (0,86)	1,8 (0,86)
<b>Examen IRM à l'inclusion</b>				
Nombre de lésions Gd+ moyen (écart-type)	1,6 (3,78)	1,8 (3,62)	1,8 (3,54)	1,7 (3,65)
Nombre de lésions en T2 moyen (écart-type)	47,9 (32,37)	48,7 (36,27)	48,7 (32,62)	48,4 (33,78)
Nombre de lésions hypodenses en T1 moyen (écart-type)	33,4 (31,62)	33,1 (36,53)	33,3 (32,39)	33,3 (33,57)

#### ► Critères de jugement principal évalué par l'investigateur dans la population ITT

##### Ozanimod 1 mg

Le taux annualisé de poussées (TAP) à la fin du 24<sup>ème</sup> mois (M24) était de 0,172 (IC95 % = 0,14-0,21) dans le groupe ozanimod 1 mg et de 0,276 (IC95 % = 0,23 ; 0,32) dans le groupe INF β-1a. La réduction de 37,7 % (IC 95% = [23,2-49,4], p < 0,0001) du taux annualisé de poussée était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

##### Ozanimod 0,5 mg

Le taux annualisé de poussées (TAP) à la fin du 24<sup>ème</sup> mois (M24) était de 0,218 (IC95 % = 0,183-0,259) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et de 0,276 (IC95 % = 0,23 ; 0,32) dans le groupe INF β-1a.

La réduction de 20,9 % (IC 95% = [4,17-34,80],  $p = 0,0167$ ) du taux annualisé de poussée était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

### Analyses de sensibilité

Les résultats sur les analyses de sensibilité, avec plusieurs modèles en incluant ou non les poussées non confirmées (cf. méthode d'analyse des résultats) ont été concordants avec les résultats de l'analyse principale.

Les courbes de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée confirmée pour chacun des 3 groupes sont présentées en Figure 3.

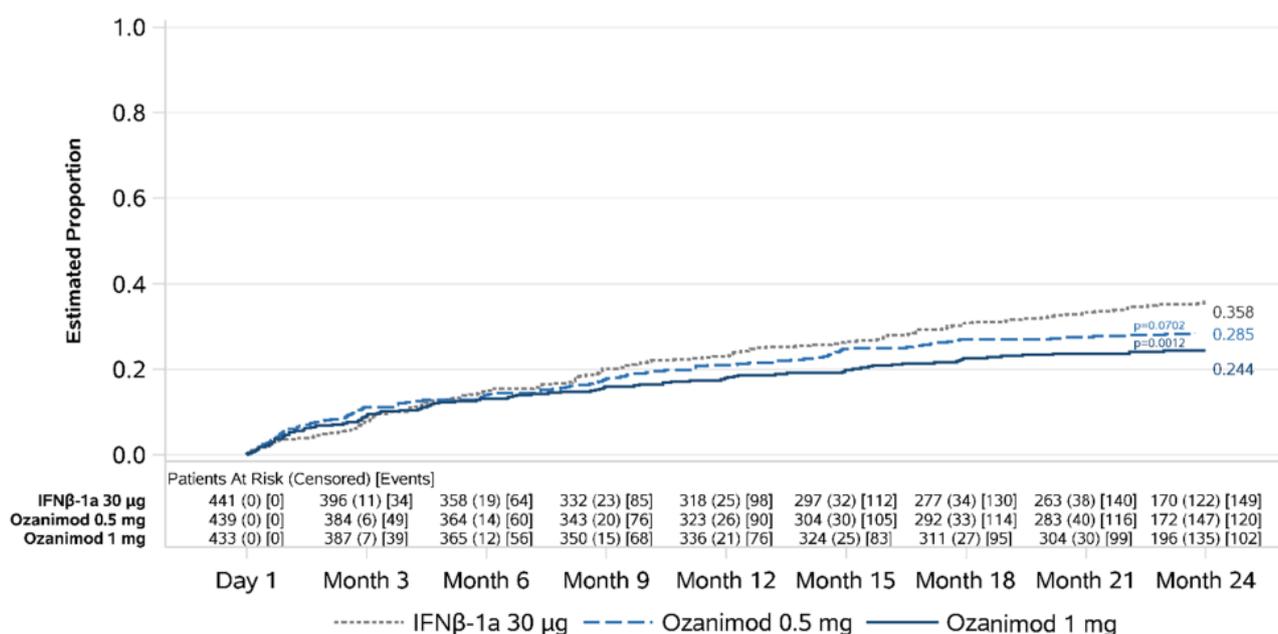


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la première poussée confirmée dans chacun des 3 groupes (population ITT)

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

#### 1. Nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 évalué par IRM, analyse centralisée, en aveugle

##### Ozanimod 1 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 était de 3,67 (IC95 % = [3,04 ; 4,42]) dans le groupe ozanimod 1 mg versus 6,36 (IC95 % = [5,27 ; 7,67]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 42,4 % (IC95 % = [28,6-53,5],  $p < 0,0001$ ) sur le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

##### Ozanimod 0,5 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 était de 4,18 (IC95 % = [3,48 ; 5,02]) dans le groupe ozanimod 0,5 mg versus 6,36 (IC95 % = [5,27 ; 7,67]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 34,3 % (IC95 % = [18,7-46,9],  $p < 0,0001$ ) sur le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

#### 2. Nombre de lésions Gd+ à M24 évalué par IRM

##### Ozanimod 1 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M24 était de 0,18 (IC95 % = [0,12 ; 0,27]) dans le groupe ozanimod 1 mg versus 0,37 (IC95 % = [0,26 ; 0,54]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 52,9 %

(IC95 % = [27,5-69,4],  $p = 0,0006$ ) sur le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M24 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

#### Ozanimod 0,5 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M24 était de 0,20 (IC95 % = [0,13 ;0,30]) dans le groupe ozanimod 0,5 mg versus 0,37 (IC95 % = [0,26 ;0,54]) dans le groupe INF  $\beta$ -1a. La différence de 47,3% (IC95 % = [19,52-65,42],  $p = 0,0030$ ) sur le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M24 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

### 3. Progression du handicap définie par une augmentation du score EDSS $\geq 1$ point confirmée à 3 et à 6 mois sur la base des données combinées de RADIANCE B et SUNBEAM

Comme prévu au protocole, ce critère a été analysé sur la base des données combinées des études RADIANCE B et SUNBEAM. Les résultats étaient non significatifs et sont présentés dans le Tableau 5.

#### ► **Autres critères de jugement secondaires exploratoires**

Les autres critères de jugement étant exploratoires, ceux-ci ne seront pas présentés.

### 7.1.2 Étude RPC01-301 - SUNBEAM

La méthodologie de l'étude SUNBEAM était identique à celle de RADIANCE B, à l'exception des différences suivantes :

- Evaluation du critère de jugement principal avec un suivi de **12 mois** minimum (jusqu'à ce que tous les patients aient été suivi au moins 12 mois).
- Evaluation des critères secondaires après **12 mois** de traitement.

Le schéma de l'étude SUNBEAM est présenté dans la Figure 4 ci-après.

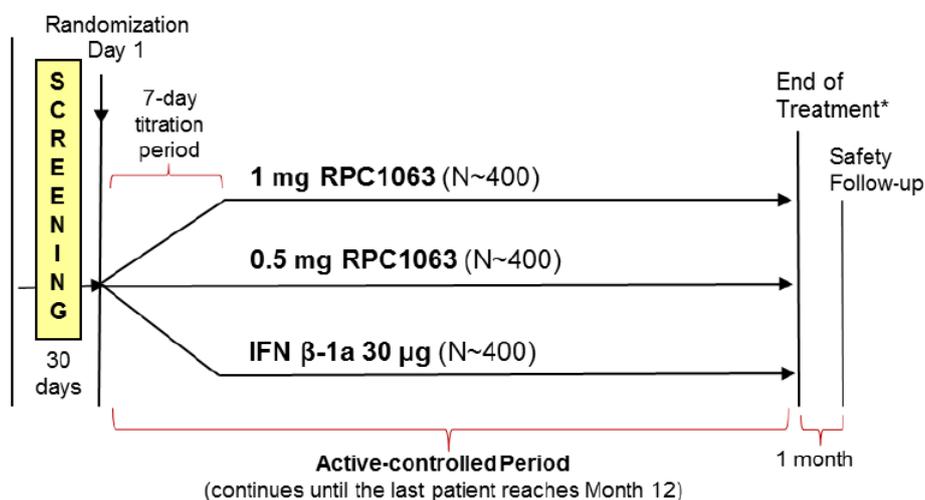


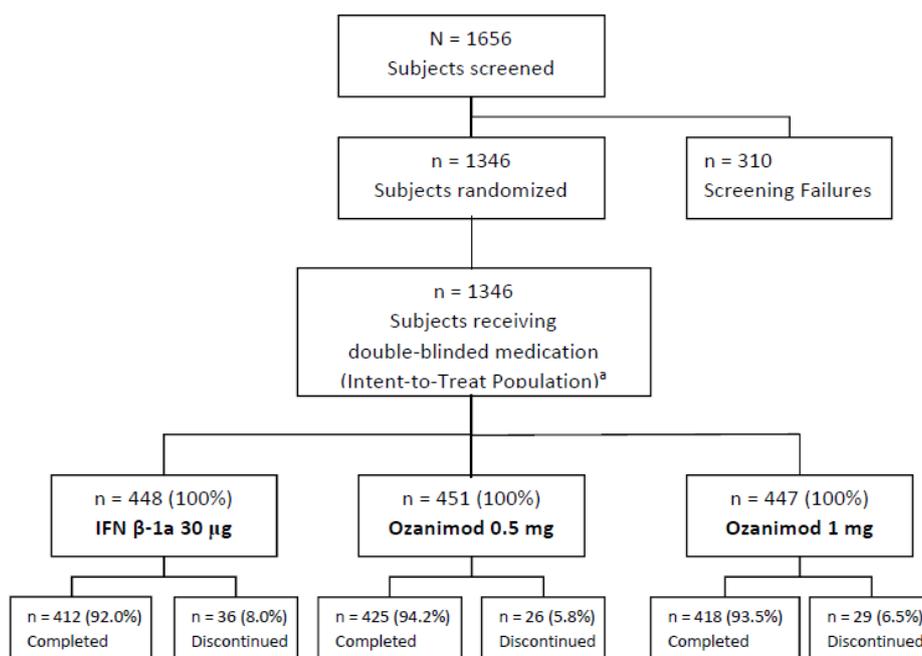
Figure 4 : Schéma de l'étude SUNBEAM

#### Résultats :

#### ► **Effectifs**

Au total, 1 346 patients ont été randomisés dans l'étude et tous ont reçu au moins une dose de traitement (cf. Figure 5). La population ITT était donc de 1 346 patients dont :

- 448 patients dans le groupe INF  $\beta$ -1a ;
- 451 patients dans le groupe ozanimod 0,5 mg ;
- 447 patients dans le groupe ozanimod 1 mg ;



**Figure 5: Répartition des patients dans les 3 groupes de traitement de l'étude SUNBEAM**

Au total, 91/ 1346 patients (6,8 %) ont arrêté le traitement en cours d'étude.

Les principaux motifs d'arrêts de traitement sont présentés dans le Tableau 3 ci-après. Les patients qui ont arrêté le traitement devaient avoir une visite de suivi 4 semaines après l'administration de la dernière dose.

**Tableau 3: Principaux motifs d'arrêts de traitement dans la population ITT dans l'étude SUNBEAM**

n (%)	ozanimod 1 mg N = 447	ozanimod 0,5 mg N = 451	INF β-1a N = 448
Événement indésirable	13 (2,09)	7 (1,6)	16 (3,6)
Manque d'efficacité	0	3 (0,7)	3 (0,7)
Déviations au protocole	2 (0,4)	0	1 (0,2)
Perdus de vue	13 (2,9)	14 (3,1)	10 (2,2)
Décès	0	1 (0,2)	2 (0,4)
Retrait volontaire du consentement du patient	1 (0,2)	1 (0,2)	4 (0,9)
Décision du médecin	13 (2,09)	7 (1,6)	16 (3,6)
Autres	0	3 (0,7)	3 (0,7)

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Le détail des caractéristiques des patients à l'inclusion est présenté dans le Tableau 4.

Les patients étaient âgés en moyenne de 35,6 (± 9,27) ans et 66,4 % (894/1346) étaient des femmes. Le diagnostic de la SEP avait eu lieu en moyenne 3,67 ans (± 4,3) avant l'inclusion dans l'étude.

La plupart des patients (98,2 % ; 1 322/ 1 346) avaient un diagnostic de SEP récurrente-rémittente. Le score EDSS était ≤ 3,5 pour 81,0 % (1 090/ 1 346) patients et EDSS > 3,5 pour 19,0 % (256/ 1 346) patients.

Au total, 1 266 patients (94,1%) avaient reçu un traitement antérieur pour la SEP. Les traitements les plus fréquemment administrés étaient les corticostéroïdes pour 92,8 % des patients (1 249 / 1 346), l'acétate de glatiramère pour 12,3 % des patients (166/ 1 346), les interféron-β1a pour 10,5% des patients (142/ 1 346) et les interféron-β1b pour 7,7% des patients (103/ 1 346).

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SUNBEAM (population ITT)**

	Groupe ozanimod 1 mg (N = 447)	Groupe ozanimod 0,5 mg (N = 451)	Groupe INF $\beta$ -1a (N = 448)	Total (N = 1346)
<b>Age, ans</b>				
Moyenne (écart-type)	34,8 (9,24)	36,0 (9,43)	35,9 (9,11)	35,6 (9,27)
Médiane	33,0	36,0	36,0	35,0
<b>Sexe</b>				
Femmes, n (%)	283 (63,3)	311 (69,0)	300 (67,0)	894 (66,4)
Hommes, n (%)	164 (36,7)	140 (31,0)	148 (33,0)	452 (33,6)
<b>Diagnostic</b>				
Age au début des symptômes, moyenne (écart-type)	28,4 (8,42)	29,3 (9,25)	29,5 (8,92)	29,1 (8,88)
Age au diagnostic, moyenne (écart-type)	31,6 (8,81)	32,7 (9,49)	32,7 (9,01)	32,4 (9,12)
<b>Ancienneté du diagnostic</b>				
Nombre d'années moyennes depuis le diagnostic, années (écart-type)	3,60 (4,2)	3,70 (4,5)	3,71 (4,4)	3,67 (4,3)
0 - < 1 ans, n (%)	50 (11,2)	48 (10,6)	53 (11,8)	151 (11,2)
1 - < 2 ans, n (%)	73 (16,3)	46 (10,2)	46 (10,3)	165 (12,3)
2 - < 5 ans, n (%)	105 (23,5)	115 (25,5)	110 (24,6)	330 (24,5)
5 - < 10 ans, n (%)	107 (23,9)	126 (27,9)	129 (28,8)	362 (26,9)
10 - < 15 ans, n (%)	60 (13,4)	66 (14,6)	64 (14,3)	190 (14,1)
$\geq 15$ ans, n (%)	52 (11,6)	50 (11,1)	46 (10,3)	148 (11,0)
<b>Type de SEP</b>				
SEP récurrente-rémittente, n (%)	438 (98,0)	443 (98,2)	441 (98,4)	1322 (98,2)
SEP secondairement progressive, n (%)	0	3 (0,7)	2 (0,4)	5 (0,4)
SEP récurrente-progressive, n (%)	9 (2,0)	5 (1,1)	5 (1,1)	19 (1,4)
<b>Score EDSS</b>				
Score moyen (écart-type)	2,61 (1,16)	2,65 (1,14)	2,62 (1,1)	2,62 (1,14)
EDSS $\leq 3,5$ , n (%)	360 (80,5)	360 (79,8)	370 (82,6)	1090 (81,0)
EDSS $> 3,5$ , n (%)	87 (19,5)	91 (20,2)	78 (17,4)	256 (19,0)
<b>Nombre de poussées au cours des XX derniers mois avant la phase d'éligibilité</b>				
Moyenne sur les 12 derniers mois (écart-type)	1,3 (0,57)	1,3 (0,57)	1,3 (0,55)	1,3 (0,56)
Moyenne sur les 24 derniers mois (écart-type)	1,8 (0,86)	1,7 (0,84)	1,7 (0,84)	1,7 (0,85)
<b>Examen IRM à l'inclusion</b>				
Nombre de lésions Gd+ moyen (écart-type)	1,8 (3,41)	1,6 (2,95)	1,7 (3,22)	1,7 (3,20)
Nombre de lésions en T2 moyen (écart-type)	54,5 (39,48)	53,6 (35,56)	53,7 (37,80)	53,9 (37,61)
Nombre de lésions hypodenses en T1 moyen (écart-type)	35,9 (37,66)	35,6 (35,33)	38,1 (37,19)	36,5 (36,72)

#### ► Critères de jugement principal évalué par l'investigateur dans la population ITT

##### Ozanimod 1 mg

Le taux annualisé de poussées (TAP) à la fin du 12<sup>ème</sup> mois (M12) était de 0,181 (IC95 % = 0,14-0,24) dans le groupe ozanimod 1 mg et de 0,350 (IC95 % = 0,28 ; 0,44) dans le groupe INF  $\beta$ -1a. La réduction de 48,3 % (IC95 % = [33,7-59,5],  $p < 0,0001$ ) du taux annualisé de poussée était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

##### Ozanimod 0,5 mg

Le taux annualisé de poussées (TAP) à la fin du 12<sup>ème</sup> mois (M12) était de 0,241 (IC95 % = 0,19-0,31) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et de 0,350 (IC95 % = 0,28 ; 0,44) dans le groupe INF  $\beta$ -1a. La réduction de 31,2 % (IC95 % = [13,65-45,25],  $p = 0,0013$ ) du taux annualisé de poussée était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

##### Analyses de sensibilité

Les résultats sur les analyses de sensibilité, avec plusieurs modèles en incluant ou non les poussées non confirmées (cf. méthode d'analyse des résultats pour RADIANCE B, identique dans SUNBEAM) ont été concordants avec les résultats de l'analyse principale.

## ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

### 1. Nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M12 évalué par IRM, analyse centralisée, en aveugle

#### Ozanimod 1 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M12 était de 1,47 (IC95 % = [1,20 ;1,78]) dans le groupe ozanimod 1 mg versus 2,84 (IC95 % = [2,33 ;3,45]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 48,3 % (IC95 % = [37,5-57,3],  $p < 0,0001$ ) sur le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M12 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

#### Ozanimod 0,5 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M12 était de 2,14 (IC95 % = [1,78 ;2,57]) dans le groupe ozanimod 0,5 mg versus 2,84 (IC95 % = [2,33 ;3,45]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 24,6 % (IC95 % = [9,02-37,5],  $p = 0,0032$ ) sur le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M12 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

### 2. Nombre de lésions Gd+ à M12 évalué par IRM

#### Ozanimod 1 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M12 était de 0,16 (IC95 % = [0,11 ;0,24]) dans le groupe ozanimod 1 mg versus 0,43 (IC95 % = [0,30 ;0,64]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 63,0 % (IC95 % = [46,4-74,4],  $p < 0,0001$ ) sur le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M12 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

#### Ozanimod 0,5 mg

Le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M12 était de 0,29 (IC95 % = [0,20 ;0,42]) dans le groupe ozanimod 0,5 mg versus 0,43 (IC95 % = [0,30 ;0,64]) dans le groupe INF β-1a. La différence de 33,8 % (IC95 % = [6,78 -52,93],  $p = 0,018 < 0,025$ ) sur le nombre moyen ajusté de lésions Gd+ à M12 était statistiquement significative en faveur du groupe ozanimod 0,5 mg.

### 3. Progression du handicap définie par une augmentation du score EDSS ≥ 1 point confirmée à 3 et à 6 mois sur la base des données combinées de RADIANCE B et SUNBEAM

Comme prévu au protocole, ce critère a été analysé sur la base des données combinées des études RADIANCE B et SUNBEAM. Les résultats étaient non significatifs et sont présentés dans le Tableau 5.

**Tableau 5: Analyse combinée de la progression du handicap sur la base des données des études RADIANCE B et SUNBEAM**

	ozanimod 1 mg N = 880	ozanimod 0,5 mg N = 890	INF β-1a N = 889
Patients avec progression du handicap, confirmée à 3 mois			
Valeur absolue (%)	67 (7,6)	58 (6,5)	69 (7,8)
Différence versus INF β-1a* HR, (IC95 %)	0,95 (0,68-1,33)	0,82 (0,58-1,17)	
P	NS	NS	
Patients avec progression du handicap, confirmée à 6 mois			
Valeur absolue	51 (5,8)	43 (4,8)	36 (4,0)
Différence versus INF β-1a* HR, IC95 %)	1,41 (0,92-2,17)	1,19 (0,76-1,85)	
P	NS	NS	

### 7.1.3 Etude d'extension DAYBREAK

L'étude d'extension DAYBREAK, était une étude de suivi à long terme des patients inclus dans les études de développement d'ozanimod : RPC01-1001 (phase I), RADIANCE A (phase II), RADIANCE B et SUNBEAM. Cette étude est toujours en cours. Les données présentées sont celles du rapport intermédiaire en date de décembre 2019. La fin de l'étude est prévue pour janvier 2023.

Tous les patients inclus dans DAYBREAK recevaient 1 mg d'ozanimod par jour. Tout comme à l'inclusion dans les études SUNBEAM et RADIANCE B, une phase de titration et d'augmentation de la dose d'ozanimod était réalisée.

En date de l'analyse intermédiaire de décembre 2019, 2 257 patients étaient inclus avec une durée moyenne d'exposition au traitement de 47,5 mois ( $\pm$  12,31) et une médiane de 50,23 mois (min :0,03 ; max : 71,18).

Les données descriptives issues de cette étude indiquent que le taux annualisé de poussées ajusté était de 0,112 (IC95 %= [0,09 ;0,14]).

### 7.1.4 Méta-analyse en réseau de comparaison indirecte

Une méta-analyse en réseau a été réalisée en juin 2019 par Celgene avec pour objectif de comparer les différents médicaments indiqués dans la SEP-RR sur des critères d'efficacité ou de tolérance tels que :

- le taux de poussée annualisés ;
- la progression du handicap à 12 et 24 mois ;
- le nombre de lésions Gd+, le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à 12 et 24 mois ;
- la survenue d'effets indésirables.

Les médicaments d'intérêt sélectionnés ont été :

- Voie orale
  - ozanimod 1mg (ZEPOSIA) ;
  - cladribine 3,5 mg (MAVENCLAD) ;
  - diméthyl fumarate 240 mg (2 fois/jour) (TECFIDERA) ;
  - fingolimod 0,5 mg (GILENYA) ;
  - tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO).
- Perfusion
  - alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA) ;
  - natalizumab 300 mg (TYSABRI) ;
  - ocrelizumab 600 mg (OCREVUS).
- Injectable
  - acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ;
  - INF  $\beta$ -1a 22  $\mu$ g (3 fois/semaine) 30  $\mu$ g (1 fois/jour), et 44  $\mu$ g TIW (AVONEX et REBIF) ;
  - INF  $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (1 jour/2) (BETAFERON et EXTAVIA) ;
  - Peg-INF  $\beta$ -1a 125  $\mu$ g (1 semaine/2) (PLEGRIDY).

En date du 10 octobre 2017 avec mise à jour en juin 2019, une revue de la littérature, en respectant les critères PRISMA, a été effectuée sur la base de 4 sources sans restriction sur les dates de publications :

- le registre Cochrane (Cochrane Database of Systematic Review) ;
- MEDLINE ;
- Embase ;

- la plateforme International Clinical Trial Registry (ICTRP) de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La sélection des articles a été faite par deux évaluateurs indépendants. Pour être retenues, les publications devaient répondre notamment aux critères suivants : essai randomisé avec l'un des traitements d'intérêt, inclusion d'au moins l'un des critères d'efficacité ou de tolérance, publication en anglais.

La méta-analyse bayésienne a été faite à l'aide de modèles à effets fixes et aléatoires. Les modèles ont été comparés selon leur ajustement par le critère d'information de la déviance<sup>24</sup> (Deviance Information Criterion, DIC). Une diminution du DIC de 5 unités était considérée comme significative. En dessous de 5, il est admis qu'il n'y a pas assez de différence entre les modèles et le modèle le plus simple et le plus facile à interpréter est choisi.

Dans cette méta-analyse, il était considéré que les résultats suggéraient une différence si l'IC95 % ne comprenait pas la valeur 1 (pour les RR, HR et OR) ou 0 (pour les valeurs continues).

La méthodologie de la méta-analyse a été validée en se basant sur ce qui avait été réalisé en 2017 dans 2 autres méta-analyses du NICE et de l'ICER (Institute for Clinical and Economic Review) qui avaient inclus 43 des 47 études retenues<sup>25,26</sup>.

### Résultats :

Un total de 130 résultats représentant 59 études cliniques a été identifié. Au final, la méta-analyse a inclus 47 études. Trois études avec ozanimod étaient incluses dans la méta-analyse (RADIANCE A, RADIANCE B et DAYBREAK).

Parmi ces 47 études, 22 étaient réalisées en double-aveugle (patient et évaluateur), 44 disposaient de l'ensemble des critères d'intérêt, et pour 41, l'analyse en ITT était prévue au protocole.

La plupart des patients inclus dans ces études avaient eu au moins une rechute l'année précédant leur inclusion et avaient un score EDSS <6.

Les patients étaient âgés en moyenne de 36,1 ± 2,5 ans, avec 68,9 % de femmes et avaient des symptômes de SEP depuis 3 à 9 ans en moyenne. La durée moyenne des études était de 18,1 ± 8,3 mois.

### ► Taux de poussée annualisé

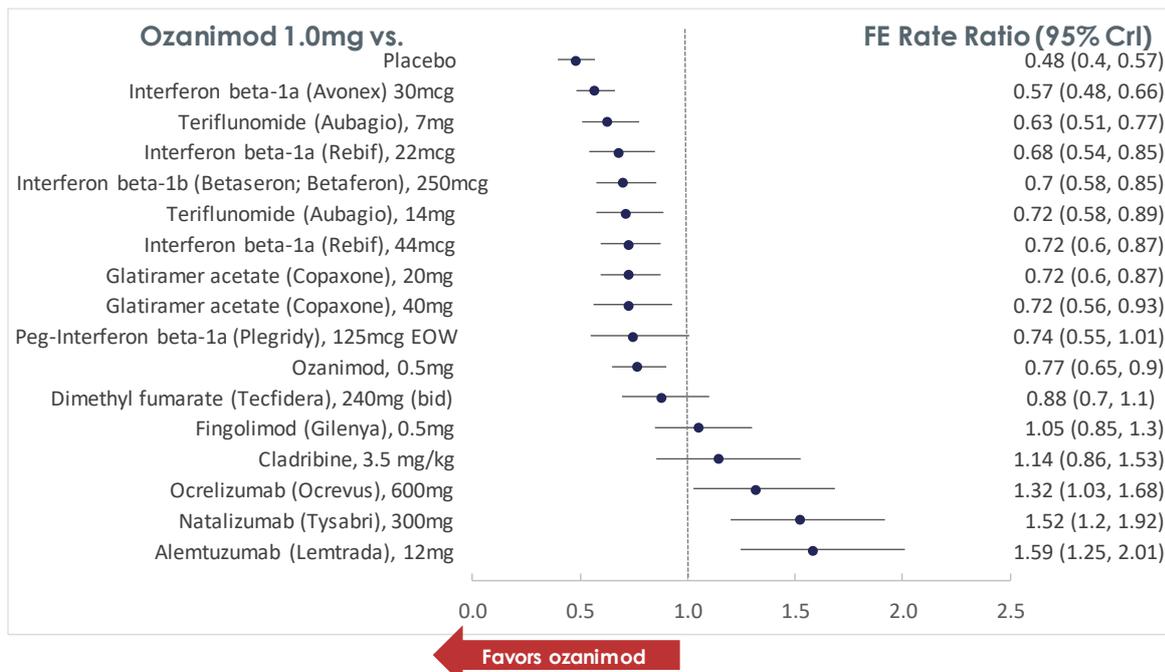
Au total, 46 études et 18 médicaments ont été retenus pour cette analyse qui suggère (cf Figure 6) :

- une supériorité d'ozanimod 1,0 mg comparativement à INFβ-1a (AVONEX 30 µg, REBIF 22 µg et 44 µg), tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO), INFβ-1b 250 µg (BETAFERON) et acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ;
- l'absence de différence d'ozanimod 1,0 mg par rapport à diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA), fingolimod 0,5 mg (GILENYA) et cladribine 3,5 mg/kg (MAVENCLAD) ;
- une infériorité d'ozanimod 1,0 mg par rapport à ocrelizumab 600 mg (OCREVUS), natalizumab 300 mg (TYSABRI) et alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA).

<sup>24</sup> ), Critère d'information de la déviance : Mesure de la déviance résiduelle corrigée par une estimation de la complexité du modèle.

<sup>25</sup> Institute for Clinical and Economic Review. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value: Final Evidence Report. March 6, 2017.

<sup>26</sup> NICE, Single Technology Appraisal - Cladribine tablets for treating relapsing remitting multiple sclerosis –Committee Papers. 2017.



**Figure 6 : Forest Plot du taux annualisé de poussées - RR versus ozanimod 1,0 mg avec analyse à effet fixe**

#### ► Progression du handicap à 12 et 24 mois

Pour la progression du handicap à 12 mois, 22 études et 18 traitements ont été utilisées pour l'analyse en réseau.

Pour la progression du handicap à 24 mois, 23 études et 15 traitements ont été utilisées pour l'analyse en réseau.

Aux 2 échéances, 12 et 24 mois, la méta-analyse n'a suggéré aucune supériorité d'ozanimod 1 mg par rapport aux autres traitements.

A 12 mois la méta-analyse a suggéré :

- une absence de différence pour les INF $\beta$ -1a (AVONEX 30  $\mu$ g, REBIF 22  $\mu$ g et 44  $\mu$ g), PEG INF  $\beta$ -1a (PLEGRIDY), tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO), INF $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (BETAFERON) et acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ; fingolimod 0,5 mg (GILENYA) et cladribine 3,5 mg/kg (MAVENCLAD) ; diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA) ; natalizumab 300 mg (TYSABRI)
- une infériorité d'ozanimod 1,0 mg par rapport à ocrelizumab 600 mg (OCREVUS) et alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA).

A 24 mois la méta-analyse a suggéré :

- une absence de différence pour les INF $\beta$ -1a (AVONEX 30  $\mu$ g, REBIF 22  $\mu$ g et 44  $\mu$ g), PEG INF  $\beta$ -1a (PLEGRIDY), tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO), et acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ; fingolimod 0,5 mg (GILENYA) et diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA) ;
- une infériorité d'ozanimod 1,0 mg par rapport à INF $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (BETAFERON), ocrelizumab 600 mg (OCREVUS), alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA), cladribine 3,5 mg/kg (MAVENCLAD) et natalizumab 300 mg (TYSABRI).

## 07.2 Qualité de vie

Dans les études RADIANCE B et SUNBEAM, la qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide du score MSQOL-54<sup>20</sup> composé de 54 questions et intégrant un questionnaire générique sur la santé et la qualité de vie et des items spécifiques de la SEP. Il s'agit d'un questionnaire complété par le patient ou l'infirmière. Le score global est compris entre 0 et 100 (plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie).

Bien que s'agissant d'études en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude de phase III, RADIANCE B

Dans l'étude RADIANCE B, la population évaluée pour la tolérance était de 1 313 patients. L'exposition moyenne au traitement a été de 675 jours ( $\pm$  160,3) et la durée médiane était de 729 jours, soit 2 ans.

Au total, 650 patients (74,5%) ont rapporté au moins un événement indésirable dont : 74,7 % (324/434) dans le groupe ozanimod 1 mg, 74,3 % (326/439) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 83,0 % (365/440) dans le groupe INF $\beta$ -1a.

La proportion d'événements indésirables grave a été de 6,5 % (28/ 434) dans le groupe ozanimod 1 mg, 7,1 % (31/439) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 6,4 % (28/440) dans le groupe INF $\beta$ -1a. Parmi ces événements indésirables, seuls 2 ont été considérés liés au traitement, un dans chaque groupe ozanimod.

La proportion d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 3,0 % (13/ 434) dans le groupe ozanimod 1 mg, 3,2 % (14/ 439) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 4,1 % (18/440) dans le groupe INF $\beta$ -1a.

Le détail des événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Incidence des événements indésirables les plus fréquents (>5 % dans l'un des groupes ozanimod) -population de tolérance – étude RADIANCE B**

	Groupe ozanimod 1 mg (N = 434)	Groupe ozanimod 0,5 mg (N = 439)	Groupe INF $\beta$ - 1a (N = 440)
Rhinopharyngite	68 (15,7)	59 (13,4)	48 (10,9)
Céphalée	44 (10,1)	55 (12,5)	53 (12,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	34 (7,8)	36 (8,2)	37 (8,4)
Hypotension orthostatique	30 (6,9)	27 (6,2)	27 (6,1)
Augmentation des ALAT	26 (6,0)	29 (6,6)	20 (4,5)
Syndrome pseudo-grippal	27 (6,2)	26 (5,9)	215 (48,9) <sup>27</sup> .
Hypertension	24 (5,5)	20 (4,6)	14 (3,2)
Augmentation des Gamma-GT	25 (5,8)	16 (3,6)	9 (2,0)
Pharyngite	17 (3,9)	24 (5,5)	15 (3,4)

Un patient du groupe ozanimod 0,5 mg est décédé en cours d'étude pour cause de noyade accidentelle, sans lien de causalité avec le traitement. Un autre patient, dans le groupe ozanimod 1

<sup>27</sup> La survenue de syndrome pseudo-grippal est une caractéristique connue et fréquente pour les interférons. Cf Synthèse d'avis AVONEX et REBIF, BETAFERON et EXTAVIA (interférons bêta) et COPAXONE (acétate de glatiramère), immunomodulateurs sur la base des avis de la Commission de la Transparence du 2 juin 2010.

mg est décédé 157 jours après la fin de son traitement en raison d'une insuffisance rénale chronique, sans lien de causalité avec le traitement.

Pour les événements indésirables d'intérêt particulier, une analyse groupée des études RADIANCE et SUNBEAM est présentée dans le chapitre 7.3.1.3.

### **7.3.1.2 Etude de phase III, SUNBEAM**

Dans l'étude SUNBEAM, la population évaluée pour la tolérance était de 1 346 patients. L'exposition moyenne au traitement a été de 412,4 jours ( $\pm$  84,12) et la durée médiane était de 413 jours.

La proportion de patients ayant eu au moins un évènement indésirable était de : 59,8 % (268/448) dans le groupe ozanimod 1 mg, 57,2 % (259/453) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 75,5 % (336/445) dans le groupe INF $\beta$ -1a.

La proportion d'événements indésirables graves a été de 2,9 % (13/448) dans le groupe ozanimod 1 mg, 3,5 % (16/453) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 2,5 % (11/445) dans le groupe INF $\beta$ -1a. Parmi ces événements indésirables graves, 3 (tous dans le groupe ozanimod 1 mg) ont été considérés comme potentiellement liés au traitement selon l'investigateur.

La proportion d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 2,9 % (13/448) dans le groupe ozanimod 1 mg, 1,5 % (7/453) dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 3,6 % (16/445) dans le groupe INF $\beta$ -1a.

Le détail des événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Incidence des événements indésirables les plus fréquents (>5 % dans l'un des groupes ozanimod) -population de tolérance – étude SUNBEAM**

	Groupe ozanimod 1 mg (N = 434)	Groupe ozanimod 0,5 mg (N = 439)	Groupe INF $\beta$ - 1a (N = 440)
Rhinopharyngite	30 (6,7)	44 (9,7)	36 (8,1)
Céphalée	34 (7,6)	27 (6,0)	25 (5,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	18 (4,0)	31 (6,8)	24 (5,4)

Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Pour les événements indésirables d'intérêt particulier, une analyse groupée des études RADIANCE et SUNBEAM est présentée dans le chapitre 7.3.1.3.

### **7.3.1.3 Evénements d'intérêts particulier dans RADIANCE B et SUNBEAM**

Sur la base des effets pharmacologiques potentiels des modulateurs S1P (ex : fingolimod) plusieurs événements indésirables d'intérêts particuliers ont fait l'objet d'un suivi renforcé. Les résultats sont présentés pour 7 catégories, pour l'ensemble des patients de l'étude RADIANCE B et de SUNBEAM.

#### **Troubles hépatiques**

Les événements indésirables correspondant à des anomalies biologiques hépatiques les plus fréquemment rapportés (chez plus de 2 patients traités par l'ozanimod) étaient des augmentations des ALAT ou des GGT.

Au total, 5 hépatites toxiques, toutes considérées comme non graves, ont été rapportées :

- 2 dans le groupe ozanimod 0,5 mg,
- 2 dans le groupe ozanimod 1 mg. L'une des hépatites a conduit à l'arrêt du traitement pour un patient
- 1 dans le groupe INF  $\beta$ -1a.

Parmi les troubles hépatiques, 3 événements indésirables graves ont été rapportés, tous dans le groupe ozanimod 0,5 mg : cholélithiase, polype de la vésicule biliaire et cholécystopathie hyperplasique).

### **Troubles cardiaques**

#### *Phase de titration*

Lors de la phase de titration, au jour 1, à la dose de 0,25 mg d'ozanimod, 8 patients sur 1774 (0,5 %) ont eu une bradycardie, 2 patients (0,1 %) ont eu un bloc auriculo-ventriculaire de 1<sup>er</sup> degré et 1 patient (<0,1 %) a eu un bloc de branche droit. Aucun patient du groupe INFβ-1a n'a eu ces événements. Dans le groupe INFβ-1a un patient a eu une arythmie (n=1 ; 0,1 %) et 3 patients ont eu une tachycardie (0,3 %), aucun patient des groupes ozanimod n'ont eu ces événements.

Entre les jours 1 et 4 de la phase de titration à la dose de 0,25 mg d'ozanimod, les bradycardies étaient observées dans des proportions similaires, puis on observait une tendance à la diminution du jour 5 à 7, lors du passage au dosage 0,5 mg d'ozanimod.

#### *Au cours de l'étude*

Les événements indésirables correspondant à des affections vasculaires ont été de 9,0 % dans le groupe ozanimod 1 mg, et 7,6 % dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 6,1 % dans le groupe INF β-1a. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1%) étaient :

- L'hypotension orthostatique, avec 4,3 % des patients dans le groupe ozanimod 1 mg et 3,2 % dans le groupe IFN β-1a,
- l'hypertension avec 3,4 % des patients dans le groupe ozanimod 1 mg, 3,5 % dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 2,0 % dans le groupe INF β-1a.

L'incidence des événements indésirables graves cardiaques était de 0,2 % dans le groupe ozanimod 1 mg, 0,4 % dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 0,2 % dans le groupe IFN β-1a.

Les événements indésirables graves rapportés chez plus d'1 patient étaient : fibrillation atriale (n =2) et tachycardie sinusale (n=2) dans le groupe ozanimod 0,5 mg. Une hypertension sévère a été rapportée dans le groupe IFN β-1a.

### **Infections opportunistes ou graves**

Des infections graves ont été rapportés pour 9 patients sur 882 (1,0 %) du groupe ozanimod 1 mg, 5 patients sur 892 (0,6 %) du groupe ozanimod 0,5 mg et 7 patients sur 885 (0,8 %) du groupe INFβ-1a. Aucun patient n'a eu plus d'une infection. Des cas d'appendicites et de pyélonéphrites aiguës ont été rapportés à la fois chez les patients du groupe INFβ-1a et ozanimod.

Des cas d'herpes zoster considérés non grave ont été rapportés pour 6 patients sur 882 (0,7 %) du groupe ozanimod 1 mg, 9 patients sur 892 (1,0 %) du groupe ozanimod 0,5 mg et 12 sur 885 patients (1,4 %) du groupe INFβ-1a.

### **Œdème maculaire**

Au total, 4 cas d'œdème maculaires ont été rapportés, chez 1 patient groupe ozanimod 1 mg et 3 patients du groupe ozanimod 0,5 mg. Aucun de ces événements indésirables n'a été considéré comme grave mais ils ont conduit à l'arrêt du traitement, comme prévu au protocole (cf méthodologie).

### **Atteintes pulmonaires**

La proportion d'événement indésirable en lien avec une affection respiratoire, thoracique ou médiastinal a été de 6,3 % dans le groupe ozanimod 1 mg, 6,4 % dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 6,1% dans le groupe INFβ-1a.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>1 % dans l'un des groupes) étaient : la toux (1,1% pour ozanimod 1 mg, 1,5% pour ozanimod 0,5 mg et 1,7 % pour INFβ-1a) et la douleur oropharyngée (0,7 % pour ozanimod 1 mg, 0,9 % pour ozanimod 0,5 mg et 1,6 % pour INFβ-1a).

Une maladie interstitielle pulmonaire et une fibrose pulmonaire ont été rapportées chez 1 patient dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 1 patient dans le groupe INFβ-1a. Chez 1 patient dans le groupe ozanimod 1 mg, un pneumothorax spontané et une embolie pulmonaire ont été considérés comme graves. Aucun événement indésirable en lien avec une affection respiratoire, thoracique ou médiastinal n'a conduit à l'arrêt du traitement.

## **Tumeurs**

Au total, 10 tumeurs malignes ont été rapportées dans les groupes ozanimod (comprenant 2 tumeurs identifiées rétrospectivement comme préexistantes) :

- 5 étaient cutanées : carcinome basocellulaire (n = 3), keratoacanthome (n =1) et mélanome in situ (n =1), ce dernier étant pré-existant.
- 5 non cutanées : cancers du sein (n = 3), séminome testiculaire (n = 1) et 1 méduloblastome, ce dernier étant pré-existant.

Dans le groupe INFβ-1a, 2 tumeurs malignes ont été rapportées : leucémie lymphoïde chronique et carcinome basocellulaire.

## **Lymphopénies**

La proportion de patients ayant une réduction du nombre absolu de lymphocyte pour atteindre des valeurs < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L a été de 54,7 % dans le groupe ozanimod 1 mg, 25,3 % dans le groupe ozanimod 0,5 mg et 1,6 % dans le groupe INFβ-1a.

Malgré les situations de lymphopénie, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation globale des infections opportunistes ou grave<sup>28</sup>.

### **7.3.1.4 Etude d'extension DAYBREAK**

L'étude d'extension DAYBREAK, était une étude de suivi à long terme des patients inclus dans les études de développement d'ozanimod : RPC01-1001 (phase I), RADIANCE A (phase II), RADIANCE B (phase 3) et SUNBEAM (phase 3). Cette étude est toujours en cours, les données en date du 20 décembre 2019 issues du rapport intermédiaire sont présentées ci-après.

Le nombre de patients issus des études SUNBEAM et RADIANCE B était de 2 257 patients, avec une durée moyenne d'exposition au traitement de 47,5 mois, soit 6568 patients-années.

Le nombre total de patients inclus dans l'étude DAYBREAK était de 2494.

Des événements indésirables ont été rapportés pour 81,8 % des patients (2 039/2494) après avoir été traités par l'ozanimod 1 mg durant l'étude DAYBREAK. Ces événements indésirables ont entraîné un arrêt définitif du traitement pour 2,2 % (56/2494) des patients. L'incidence des événements indésirables graves était de 9,5% (236/2494).

Les événements indésirables rapportés chez plus de 5 % de patients étaient la rhinopharyngite (447/2494 ; 17,9 %), les céphalées (348/2494 ; 14,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (247/2494 ; 9,9 %), la lymphopénie (2240/2494 ; 9,6 %), la diminution du taux de lymphocytes (199/2494 ; 8,0 %) les douleurs dorsales (174/2494 ; 7,0 %), l'augmentation des GGT (153/2494 ; 6,1 %), l'hypertension (146/2494 ; 5,9 %) et l'infection du tractus urinaire (125/2494 ; 5,0 %).

Au total, 7 patients sont décédés 4 au cours de l'étude et 3 en dehors de l'étude. Parmi ceux-ci, 2 considérés comme possiblement liés au traitement par l'investigateur :

- Un patient décédé d'un cancer disséminé dont la tumeur primitive est inconnue ;
- Un patient décédé de pneumonie.

## **Troubles cardiaques**

### ***Phase de titration***

Au total, 70 patients (70/2 257 ; 3,1 %) ont bénéficié d'un suivi renforcé de leur fonction cardiaque, principalement en raison d'un rythme cardiaque au plus bas 6 heures après la 1<sup>ère</sup> administration, pouvant suggérer que l'effet pharmacodynamique cardiaque maximal n'a pas encore été atteint. Aucun événement indésirable grave lié à l'ECG ou à des anomalies des signes vitaux n'a été rapporté suite à l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose d'ozanimod y compris pour les patients ayant fait l'objet d'une surveillance prolongée après la 6<sup>ème</sup> heure.

Aucun changement hémodynamique n'a été observé pour tous les groupes de traitement. Aucun bloc auriculoventriculaire de 2<sup>ème</sup> degré ou supérieur n'a été observé à tout moment de la surveillance.

### **Troubles hépatiques**

Au total, 91 sur 2494 (3,6 %) patients avaient une augmentation des ALAT, 44 (1,8 %) patients une augmentation des ASAT et 20 (0,8 %) patients une augmentation du taux de bilirubine. Aucun événement indésirable hépatique n'a été considéré comme grave.

Le traitement a été arrêté chez 15 patients en raison d'un événement indésirable hépatique : augmentation des ALAT (n = 7 ; 0,3 %), augmentation des ASAT (n = 4 ; 0,2 %) ; augmentation des GGT (n = 2 ; <0,1 %) ; fonction hépatique normale, (n = 1 ; <0,1 %) ; hépatite aiguë (n = 1 ; <0,1 %).

Six patients avaient arrêté prématurément l'étude à cause d'un événement indésirable hépatique : augmentation des ALAT (n = 4 ; 0,2%) ; augmentation des ASAT (n = 1 ; <0,1%) ; augmentation des GGT (n = 1 ; <0,1%).

### **Infections opportunistes ou graves**

Le taux d'infections graves ou opportunistes était faible (1,8%). Aucun cas d'herpès ou de varicelle n'a été considéré comme grave ou n'a mené à l'arrêt définitif du traitement. Aucune infection opportuniste grave n'a été rapportée.

### **Oedème maculaire**

Au total, 5 patients initialement dans le groupe INFβ-1a et 1 patient dans le groupe ozanimod 0,5 mg ont présentés des oedèmes maculaires.

#### **7.3.1.5 Méta-analyse en réseau de comparaison indirecte**

La nature des événements indésirables n'était pas rapportée dans la méta-analyse, seuls des analyses sur la fréquence de ces événements ont été présentées.

Les résultats de la méta-analyse en réseau basés sur 26 études et 17 traitements ont suggéré que le taux d'événements indésirables était inférieur avec l'ozanimod 1,0 mg comparativement au diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA), à l'acétate de glatiramère 40 mg (COPAXONE), à l'INF β-1a 30 µg (AVONEX), au Peg-INF β-1a (PLEGRIDY) et à l'alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA). Les comparaisons par rapport aux autres traitements n'ont pas suggéré de différence.

Concernant l'analyse des événements indésirables graves, 31 études et 21 traitements ont été inclus. Aucune différence sur la quantité de survenue d'événements indésirables graves n'a pu être suggérée dans cette analyse.

#### **7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le plan de gestion des risques de ZEPOSIA (ozanimod) (v1.0) daté du 3 avril 2020, mentionne les risques suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	- Bradycardie symptomatique - Lésion hépatique sévère - Infections opportunistes graves, y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive, LEMP - Oedème maculaire - Tumeur maligne - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible - Toxicité embryo-fœtale chez les femmes enceintes exposées
<b>Informations manquantes</b>	- Effets cardiovasculaires à long terme - Effets suite à l'arrêt du médicament - Utilisation chez les patients de plus de 55 ans

Une étude de tolérance, étude PASS est prévue au PGR, il s'agit de l'étude ORION, multinationale, basée sur les registres et bases de données de tolérance existants avec une durée de suivi de 11 ans. Des analyses intermédiaires sont prévues en décembre 2023 et décembre 2025, ainsi qu'un rapport final en décembre 2031.

### 7.3.3 Données issues du RCP

D'après le RCP rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : rhinopharyngite (11 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (5 %) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux élévations des enzymes hépatiques (1,1 %). »

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de ZEPOSIA (ozanimod) dans la SEP-RR repose sur 2 études cliniques de phase III, une étude d'extension intégrant notamment ces 2 études de phase III et une méta-analyse.

### ► Efficacité

Les 2 études de phase III (RADIANCE B et SUNBEAM) avaient une méthodologie identique : étude de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles comparative versus INF  $\beta$ -1a, 30  $\mu$ g (AVONEX). Leur objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ozanimod par rapport à l'interféron en termes de réduction du taux annualisé de poussées à la fin de l'étude chez des patients ayant principalement un diagnostic de SEP-RR.

Un total de 3 groupes parallèles étaient évalués dans ces études : ozanimod 0,5 mg, ozanimod 1 mg et INF  $\beta$ -1a, 30  $\mu$ g (AVONEX). La différence entre les 2 études résidait principalement sur la durée d'étude et le nombre de patients inclus : l'étude RADIANCE B a été réalisée pendant 24 mois et a inclus 1320 patients, l'étude SUNBEAM a été réalisée pendant 12 mois et a inclus 1346 patients. Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées (TAP) dans la population ITT.

La réduction du TAP a été statistiquement significatif dans les 2 études et pour les 2 dosages d'ozanimod (0,5 mg et 1 mg) avec en particulier les résultats suivants pour le dosage de 1 mg, posologie retenue par l'AMM<sup>18</sup> :

- dans l'étude RADIANCE B, à la fin du 24<sup>ème</sup> mois le TAP était de 0,172 (IC95 % = 0,14-0,21) dans le groupe ozanimod 1 mg et de 0,276 (IC95 % = 0,23 ; 0,32) dans le groupe INF  $\beta$ -1a, soit une réduction statistiquement significative de 37,7 % (IC95 % = [23,2-49,4],  $p < 0,0001$ ) en faveur du groupe ozanimod 1 mg.
- Dans l'étude SUNBEAM, à la fin du 12<sup>ème</sup> mois, le TAP était de 0,181 (IC95 % = 0,14-0,24) dans le groupe ozanimod 1 mg et de 0,350 (IC95 % = 0,28 ; 0,44) dans le groupe INF  $\beta$ -1a soit une réduction statistiquement significative de 48,3 % (IC95 % = [33,7-59,5],  $p < 0,0001$ ) en faveur du groupe ozanimod 1 mg.

Les 3 premiers critères de jugement secondaires pour les 2 études RADIANCE B et SUNBEAM étaient hiérarchisés.

Les 2 premiers critères hiérarchisés étaient le nombre de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou élargies à M24 évalués par IRM et le nombre de lésions Gd+ à M24 évalué par IRM. Les résultats ont été statistiquement significatifs pour ces 2 critères, dans les 2 études, pour les 2 groupes recevant l'ozanimod (1 mg et 0,5 mg) par rapport au groupe INF  $\beta$ -1a.

Le 3<sup>ème</sup> et dernier critère de jugement hiérarchisé était la progression du handicap défini par une augmentation du score EDSS  $\geq 1$  point confirmée à 3 et à 6 mois sur la base des données combinées de RADIANCE B et SUNBEAM. Il n'a pas été démontré de différence entre les groupes ozanimod 0,5 mg ou ozanimod 1 mg versus INF  $\beta$ -1a que ce soit à 3 ou à 6 mois.

L'étude d'extension, DAYBREAK, pouvait inclure l'ensemble des patients inclus au cours du développement d'ozanimod : RPC01-1001 (phase I), RADIANCE A (phase II), RADIANCE B et SUNBEAM. Dans cette étude d'extension tous les patients recevaient ozanimod 1 mg. En date de l'analyse intermédiaire en décembre 2019, 2 257 patients étaient inclus avec une durée moyenne d'exposition au traitement de 47,5 mois. Les données descriptives issues de cette étude ont montré un TAP ajusté de 0,112 (IC95 % = [0,09 ; 0,14]).

Une méta-analyse en réseau de comparaison indirecte des différents médicaments indiqués dans la SEP-RR (47 études randomisées retenues) a été réalisée par le laboratoire. Bien que cette méta-analyse permette de gagner en puissance sur les résultats, le bénéfice net avec ZEPOSIA (ozanimod) reste incertain et difficile à mettre en perspective avec les comparateurs. Il a été suggéré les résultats suivants :

Pour le taux de poussée annualisée, avec 46 études retenues et 18 médicaments :

- une supériorité d'ozanimod 1,0 mg comparativement à INF $\beta$ -1a (AVONEX 30  $\mu$ g, REBIF 22  $\mu$ g et 44  $\mu$ g), tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO), INF $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (BETAFERON) et acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ;
- l'absence de différence d'ozanimod 1,0 mg par rapport à diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA), fingolimod 0,5 mg (GILENYA) et cladribine 3,5 mg/kg (MAVENCLAD) ;
- une infériorité d'ozanimod 1,0 mg par rapport à ocrelizumab 600 mg (OCREVUS), natalizumab 300 mg (TYSABRI) et alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA).

Pour la progression du handicap à 12 et 24 mois, la méta-analyse n'a suggéré aucune supériorité d'ozanimod 1 mg par rapport aux autres traitements.

A 24 mois la méta-analyse a suggéré pour la progression du handicap :

- une absence de différence pour les INF $\beta$ -1a (AVONEX 30  $\mu$ g, REBIF 22  $\mu$ g et 44  $\mu$ g), PEG INF  $\beta$ -1a (PLEGRIDY), tériflunomide 7 mg et 14 mg (AUBAGIO), et acétate de glatiramère 20 mg et 40 mg (COPAXONE) ; fingolimod 0,5 mg (GILENYA) et diméthyl fumarate 240 mg (TECFIDERA) ;
- une infériorité d'ozanimod 1,0 mg par rapport à INF $\beta$ -1b 250  $\mu$ g (BETAFERON), ocrelizumab 600 mg (OCREVUS), alemtuzumab 12 mg (LEMTRADA), cladribine 3,5 mg/kg (MAVENCLAD) et natalizumab 300 mg (TYSABRI).

### ► Qualité de vie

Dans les études RADIANCE B et SUNBEAM, la qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide du score MSQOL-54.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats étant donné qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole et qu'aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori.

### ► Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : rhinopharyngite (11 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (5 %) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (5 %). Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux élévations des enzymes hépatiques (1,1 %).

Les risques importants potentiels identifiés dans le PGR sont : bradycardie symptomatique, lésion hépatique sévère, infections opportunistes graves, y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive, LEMP, œdème maculaire, tumeur maligne, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, toxicité embryo-fœtale chez les femmes enceintes exposées.

Les informations manquantes mentionnées au PGR sont : effets cardiovasculaires à long terme, effets suite à l'arrêt du médicament, utilisation chez les patients de plus de 55 ans.

Dans l'ensemble des études RADIANCE B, SUNBEAM et DAYBREAK, les événements indésirables cardiaques étaient particulièrement surveillés, en raison des effets attendus sur les récepteurs S1P. Lors de la phase de titration il n'a pas été mis en évidence de risque majeur sur le profil de tolérance

cardiaque avec l'ozanimod par rapport à l'INF $\beta$ -1a (peu de bradycardie), ceci pouvant s'expliquer notamment par le schéma d'augmentation progressive des doses administrées.

## Discussion

Deux études de phase III (RADIANCE B et SUNBEAM) de supériorité, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles comparative versus INF  $\beta$ -1a (AVONEX) 30  $\mu$ g par voie IM une fois par semaine, ont démontré une réduction significative du taux annualisé de poussées à 12 et 24 mois (critère de jugement principal avec ozanimod 0,5 mg ou 1 mg) chez des patients ayant une SEP-RR.

Cependant, la portée des résultats est limitée par :

- Le choix du comparateur AVONEX, INF  $\beta$ -1a, 30  $\mu$ g par voie IM, une fois par semaine. Bien qu'il n'y ait pas d'étude face à face versus la forme INF  $\beta$ -1a à 44  $\mu$ g SC (REBIF), la forme à 30  $\mu$ g est considérée moins active<sup>29</sup>. D'autres formes orales auraient également pu être envisagée, telles que le diméthyl-fumarate (TECFIDERA) ou teriflunomide (AUBAGIO). Il est à noter qu'OCREVUS (ocrelizumab) a fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de comparaison directe dans l'étude de phase III.
- L'absence de démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois ou à 6 mois versus INF (3<sup>ème</sup> critère de jugement hiérarchisé dans les études RADIANCE B et SUNBEAM), considéré comme le critère le plus pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient.
- L'absence de données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients.
- Des incertitudes sur la tolérance à long terme (recul médian de 50 mois et maximal limité à 71 mois) en particulier compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P. Des données de tolérance à plus long terme, avec le rapport final de l'étude DAYBREAK et l'étude PASS ORION, dont le protocole est en cours d'élaboration permettront de confirmer le profil de tolérance spécifique de ZEPOSIA (ozanimod).

Compte tenu de ces données, il est attendu versus l'INF $\beta$ -1a un impact supplémentaire de ZEPOSIA (ozanimod) sur la morbidité. Toutefois, aucun impact supplémentaire n'a été démontré sur le ralentissement de la progression du handicap, enjeu majeur dans la prise en charge de cette maladie. De plus, faute de données de comparaison directe versus les autres alternatives disponibles, l'impact supplémentaire en termes de morbidité de ZEPOSIA versus ces médicaments n'est pas démontré. Enfin, aucune démonstration n'a été apportée en termes de qualité de vie. En conséquence, ZEPOSIA (ozanimod) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.5 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours<sup>30</sup> :

*Dans l'indication de l'AMM :*

- Etude d'extension DAYBREAK (RPC01-3001 ; NCT02576717), de phase IV, multicentrique, monobras. Le rapport intermédiaire a été présenté dans cet avis. Les résultats finaux sont attendus pour mai 2023.
- Etude ENLIGHTEN (RPC-1063-MS-001 ; NCT04140305), de phase IV, multicentrique, monobras. Les résultats finaux sont attendus pour octobre 2024.

*Dans la maladie de Crohn, modérée à sévère :*

<sup>29</sup> Trojano M, Tintore M et al. Treatment decisions in multiple sclerosis — insights from real-world observational studies. Nat Rev Neurol. 2017 ; 13:195-118.

<sup>30</sup> D'après <https://clinicaltrials.gov>

- Étude STEPSTONE (RPC01-2201 ; NCT02531113), de phase II, multicentrique, monobras. Les résultats ont été publiés en juin 2020<sup>31</sup>.
- Etudes RPC01-3201 (NCT03440372) et RPC01-3202 (NCT03440385) sur l'induction du traitement par ozanimod. Etudes de phase III, multicentriques, randomisées, double-aveugle versus placebo. Les résultats sont attendus pour juin 2022.
- Etude RPC01-3203 (NCT03464097) sur le traitement de maintenance par ozanimod. Etude de phase III, multicentrique, randomisée, double-aveugle versus placebo. Les résultats sont attendus pour juin 2023.
- Etude d'extension RPC01-3204 (NCT03467958), de phase IV, multicentrique, monobras. Les résultats sont attendus pour juin 2024.

*Dans la rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse), modérée à sévère :*

- Etude TOUCHSTONE (RPC01-202 ; NCT01647516), phase II, multicentrique, randomisée en double -aveugle avec 3 groupes à l'étude (ozanimod 0,5 mg, ozanimod 1 mg et placebo). L'étude est terminée, les résultats ont été publiés en mai 2016<sup>32</sup>.
- Etude TRUE NORTH (RPC01-3101 ; NCT02435992), phase III, multicentrique, randomisée en double -aveugle versus placebo. Les résultats sont attendus pour mars 2021.
- Etude RPC01-3102 (NCT02531126), phase IV, multicentrique, monobras. Les résultats sont attendus pour février 2022.
- Etude RPC01-3103 (NCT03915769) phase III, multicentrique, randomisée en double -aveugle versus placebo Les résultats sont attendus pour octobre 2023.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les sclérose en plaque récurrente-rémittente (SEP-RR) sont caractérisées par une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) localisés dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85 % des cas), débutant typiquement vers l'âge de 30 ans et à prédominance féminine<sup>7</sup>. Environ 50 à 60 % des patients atteints de SEP-RR vont évoluer vers un stade secondairement progressif (SEP-SP) dans un délai médian de 15 à 20 ans après le 1<sup>er</sup> événement neurologique<sup>8</sup>. Ces formes secondairement progressives sont caractérisées par une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme<sup>9,10</sup>. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA). En cas de SEP-R active l'ocrelizumab (OCREVUS) peut être utilisé. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandé<sup>6,7</sup>. Le score modifié de Rio<sup>11</sup> est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de 1<sup>ère</sup> intention. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2<sup>ème</sup> ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

<sup>31</sup> Feagan BG, Sandborn WJ, Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 ;5:819-28.

<sup>32</sup> Sandborn WJ, Feagan BG, Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis, *N Engl J Med* 2016 ; 374 :1754-62.

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR,
- L'alemtuzumab (LEMTRADA) a été restreint par la Commission aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne<sup>12</sup>,
- L'ocrelizumab (OCREVUS) peut également être utilisé dans les SEP-R (RR ou SP) très active, s'il n'a pas été utilisé en 1<sup>ère</sup> intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué son efficacité et sa tolérance en alternative aux médicaments de 2<sup>ème</sup> ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- Enfin, la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (RR ou SP) associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

A noter que bien qu'ozanimod et fingolimod n'aient pas fait l'objet d'une comparaison directe, ils ont un même profil pharmacologique.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique peut être préconisée conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de l'alemtuzumab ou de la mitoxantrone en 1<sup>ère</sup> ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisante compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. Par ailleurs, la Commission souligne qu'à ce jour il n'existe aucune donnée robuste validant l'intérêt thérapeutique et la sécurité d'utilisation d'une stratégie d'induction par rapport à une stratégie d'escalade.

La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

### **Place de ZEPOSIA (ozanimod) dans la stratégie thérapeutique :**

ZEPOSIA (ozanimod) est une option de traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les formes actives de sclérose en plaques récurrente rémittente.

Sa supériorité a été démontrée versus l'interféron, INF β-1a, 30 µg, par voie intramusculaire (AVONEX) en termes de réduction du taux annualisé de poussée. Toutefois, on ne dispose pas de données démontrant un effet sur la réduction de la progression du handicap.

Son profil de tolérance à court terme (recul médian de 50 mois et maximal de 71 mois) semble acceptable mais il existe des incertitudes sur sa tolérance à long terme compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.

On ne dispose pas de données comparatives versus les autres spécialités disponibles dans le traitement de la SEP-RR, ce qui ne permet pas de le hiérarchiser par rapport à ces derniers.

Aussi, le choix parmi les différents traitements dans la SEP-RR doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de l'ozanimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (Cf RCP et <http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► ZEPOSIA (ozanimod) est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 Comparateurs).

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la SEP-RR.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la SEP-RR,
  - de sa prévalence de 143 / 100 000 en France<sup>33</sup>,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact démontré uniquement versus interféron  $\beta$ 1-a (30  $\mu$ g par voie IM, une fois par semaine) sur la morbidité en termes de réduction du taux annualisé de poussée, mais sans impact démontré sur le ralentissement de la progression du handicap, enjeu majeur dans la prise en charge de cette maladie,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de vie,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- ZEPOSIA (ozanimod) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEPOSIA, gélule (ozanimod) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la démonstration dans 2 études de phase III, randomisées en double-aveugle, de la supériorité de ZEPOSIA (ozanimod) 1 mg par rapport à l'interféron, INF  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g par**

<sup>33</sup> Données Medic'AM de 2017. Disponibles sur le site AMELI.

voie IM, une fois par semaine) en termes de réduction du taux annualisé de poussée, (TAP, critère de jugement principal), avec une réduction absolue de :

- 37,7 % (IC95 % = [23,2-49,4], p < 0,0001 dans l'étude RADIANCE B d'une durée de 24 mois et,
- 48,3 % (IC95 % = [33,7-59,5], p < 0,0001) ; dans l'étude SUNBEAM d'une durée de 12 mois.

mais tenant compte de l'absence de :

- démonstration d'une différence sur le critère de progression du handicap à 3 mois ou à 6 mois versus l'interféron (3ème critère de jugement hiérarchisé dans les 2 études de phase 3), considéré comme le critère le plus pertinent pour juger de l'évolution clinique du patient,
- données robustes sur la qualité de vie, dans une maladie qui entraîne une invalidité progressive des patients,
- comparaison directe aux alternatives disponibles (dont certaines sont plus optimales que l'interféron  $\beta$ -1a (30  $\mu$ g par voie IM, une fois par semaine), comparateur de l'étude) alors qu'elle était réalisable (hormis OCREVUS dont le développement était concomitant) et des résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permettent pas de faire une mise en perspective sans biais du positionnement dans la stratégie thérapeutique des différents comparateurs,
- données sur la tolérance à long terme (recul médian de 50 mois et maximal limité à 71 mois) induisant des incertitudes en particulier compte tenu du profil connu d'autres médicaments de la classe des modulateurs des récepteurs S1P.

la Commission de la Transparence considère que ZEPOSIA (ozanimod) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.

## 09.3 Population cible

La population cible de ZEPOSIA (ozanimod) correspond aux patients ayant une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR).

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de la SEP-RR n'a été retrouvée.

Le nombre de patients avec une SEP peut être approché à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2017<sup>34</sup>. La prévalence étant de 143 / 100 000, et après extrapolation à la population française<sup>34</sup>, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaque à 95 900.

D'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)<sup>35</sup>, les formes récurrente-rémittente représentent 55,2 % de l'ensemble des SEP, soit un nombre maximum de patients de 52 940 en forme récurrente rémittente (SEP-RR),

D'après les données sur l'ensemble des patients vu en consultation au moins une fois dans les deux ans précédant l'export du 15/12/2019, environ 58,3 % avaient une SEP-RR active ou très active, soit 30 862 patients.

Au total, la population cible de ZEPOSIA (ozanimod) est estimée à 30 862 patients.

<sup>34</sup> Données INSERM disponibles au 1<sup>er</sup> janvier 2020.

<sup>35</sup> <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte>; Données au 15 Décembre 2019. [Internet] Consulté le 12/11/2020.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes notamment sur la tolérance à long terme de ce médicament, la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude d'extension DAYBREAK ainsi que des résultats de l'étude PASS ORION. Elle encourage le laboratoire à réaliser l'étude PASS ORION en collaboration avec l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaque (OFSEP).

Sur la base de ces résultats attendus en 2023, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes	Oui (Ligue Française contre la Sclérose en Plaques -LFSEP)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule</u> plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 7 gélule(s) ( 4 gélule(s) de 0,23 mg et 3 gélule(s) de 0,46 mg) (CIP 13 : 34009 302 091 6 5)  <u>ZEPOSIA 0,92 mg, gélule</u> plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 gélule(s) (CIP : 34009 302 082 9 8)
Demandeur	CELGENE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 20 mai 2020 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Code ATC	L04AA38